

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Katérové infekcie krvného prúdu – vieme o nich všetko?

Možnosti snížení radikality operací v axile a značení axilárních lymfatických uzlin
v rámci terapie karcinomu prsu

Kognitívne deficity onkologických pacientov s hematologickými malignitami



1. linie léčby pacientů s EGFR M+ NSCLC¹



...naplňujeme
očekávání

 **První ireverzibilní blokátor rodiny ErbB**
schválený pro léčbu pokročilého NSCLC
s mutací EGFR (EGFR M+)¹

 **První cílená léčba 1. linie s prokázaným
prodloužením celkového přežití (OS)
ve srovnání s chemoterapií**
u pacientů s delecí 19^{1,2}

 **2krát vyšší pravděpodobnost
přežití bez progresu
po 2 letech léčby vs. gefitinib
(18% vs. 8%, $p = 0,0165$)³**



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

Reference: 1. SPC Giotrif®, datum revize textu 02/2017. 2. Yang JC et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046. 3. Park K et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7), Annals of Oncology 26 (Supplement 9): ix161-ix162, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv586.

Zkrácená informace o přípravku Giotrif: Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresse onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroidů, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroida (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroida musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými induktory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. Interakce: In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné induktory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody ve vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartataminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7 % pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 02/2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg U/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

Minulá a současná praxe chirurgického řešení karcinomu prsu

V tomto čísle se vám dostává do rukou kromě jiného přehledná práce zabývající se možnostmi minimalizace rozsahu operací v axile u karcinomu prsu. Samotný článek je poměrně vyčerpávající a dávající velmi malý prostor pro případnou polemiku, snad s výjimkou toho našeho lehce odlišného pohledu na současné doporučení pro praxi, který je však asi zatím vhodný skutečně pouze pro naše high volume pracoviště.

Vzhledem k tomu, že tato problematika je i mým denním chlebem, si ovšem nedokážu odpustit subjektivní komentář.

Ač z toho nemám radost, začínám v této oblasti patřit k pamětníkům, takže pamatuji doby, kdy se diagnóza karcinomu prsu automaticky rovnala indikaci k radikální modifikované mastektomii. Paradoxní bylo to, že i když v té době již bylo prokázáno, že parciální mastektomie v kombinaci s ozářením dává stejné výsledky, prosazování těchto metod naráželo u nás na tuhý odpor radioterapeutů a klinických onkologů, a ten se dařilo jen velmi obtížně překonávat. Seznam kontraindikací ke konzervativním výkonům ze začátku 90. let minulého století by dnes byl asi většinou zúčastněných k smíchu.

V nástupu éry sentinelových biopsií existoval docela zajímavý paradox. Protože u melanomu, kde se se sentinelovými uzlinami (sentinel lymph node – SLN) začínalo, do té doby platil přístup „watch and wait“, tedy indikace k lymfadenektomii pouze v případech jednoznačného postižení uzlin, bylo zavedení sentinelových biopsií v podstatě výrazné zvýšení radikality operačního výkonu a zpřesnění stagingu (toho si lze povšimnout na výstupech Národního onkologického registru (NOR), kde v letech 1994–1995 oproti předchozím letům u melanomu výrazně narostl podíl III. klinických stadií). Zároveň u melanomu bylo známo to, co u karcinomu prsu je nyní pracně objevováno, tedy že časnější lymfadenektomie zlepšuje regio-

nální kontrolu, ale nikoli celkové přežití. Přenesení technologie na karcinom prsu pak bylo logickým krokem. Není bez zájmovosti, že tento pokrok již byl klinickými onkology i radioterapeuty spíše podporován.

Při pohledu na indikace operačních zákroků na regionálních uzlinách hraje poměrně zásadní roli to, jestli je výkon vnímán jako terapeutický nebo diagnostický. V dřevních dobách byly lymfadenektomie považovány za jednoznačně terapeutické, a podle toho vypadala jak jejich indikace, tak i samotná operace, která se snažila o maximální odstranění všech uzlin. Pohříchu z pohledu chirurga je snaha o dosažení technicky co nejdokonalejšího odstranění docela přirozená a díky tomu i dnes velmi často přítomná. Po vyvrácení lokoregionální koncepce metastazování byl terapeutický cíl nahrazen cílem diagnostickým (nakonec ještě dnes u karcinomu prsu platí, byť již neabsolutně, že stav axilárních uzlin je nejdůležitějším prognostickým faktorem). V době před příchodem sentinelových biopsií probíhaly diskuze o tom, zda by nebylo možné v některých případech od stagingu axily zcela upustit, byly snahy i o zmírnění rozsahu axilárního stagingu (např. tzv. sampling).

Poté „čas oponou trhnul a změněn svět“: přišly sentinelové biopsie. Náhle jsme měli v rukou nástroj, který nám dokázal s velkou přesností nalézt i velmi drobné lymfatické metastázy. Velká část pacientek byla ušetřena axilárních disekcí (axillary dissection – AD). U další části jsme měli patologický průkaz přítomnosti metastázy, a tedy „neprůstřelnou“ indikaci k disekci. Od začátku bylo jasné, že asi není jedno, zda je metastáza o velikosti několik buněk či jak u nás interně říkáme „brambory“. Spíše je zajímavé, jak dlouho trvalo, než se podařilo tyto rozdíly nějak uchopit a dovést do praxe, jak cestou různých nomogramů pro určení pravděpodobnosti postižení dalších uzlin, tak po dnes široce uzná-

vanou studii Z0011. Zásadní rozdíl mezi nomogramy a následnými studiemi je ovšem ve filosofii. Zatímco monogramy říkají, že když je vysoká pravděpodobnost postižení, je nutno vše odstranit, následné studie již počítají s adjuvantní terapií, a tedy hodnotí až konečný výsledek. Zajímavým faktem je, že prakticky stejná otázka je řešena u melanomu a navzdory praktické neexistenci účinné adjuvance dochází k víceméně stejným závěrům.

Aby vše nebylo tak jednoduché, kliničtí onkologové široce oživilí koncept neoadjuvantní systémové terapie, především chemoterapie. Tento koncept je poměrně starý, jeho obliba se pohybuje na sinusoidě a v současné době je u karcinomu prsu na obrovském vzestupu. Důvodů pro neoadjuvantní chemoterapii je celá řada, některé jsou zcela logické, některé problematické, to je však téma pro někoho jiného. Pro chirurga však v mnoha případech přináší řadu problémů. Jistě, v některých případech může z inoperabilního stavu udělat stav operabilní, v případech technicky operabilních již pro chirurga přímo na operačním sále takovým požehnáním není. Pro nechirurga jsou některé problémy obtížně pochopitelné, např. jiný charakter i zdravých tkání, prosáknutí struktur, větší tendence k drobnému krvácení, tyto problémy jsou ve studiích nezachytitelné a chirurg si s nimi nakonec vždycky nějak poradí. Problémem větším je však indikace vhodného výkonu.

Řešila se otázka rozsahu výkonu v prsu. Původním doporučením bylo odstranění žlázy ve stejném rozsahu jako bez neoadjuvance. Pochopitelným protiargumentem pak bylo, proč ji tedy dávat. Nyní se rozsah ustálil na logickém odstranění rezidua. Pokud reziduum není, pak se odstraňuje místo původního tumoru, nyní nejčastěji označené klipem. Otázkou do budoucna je, zda odstraňovat něco, co tam není.

Zatímco v prsu samotném je situace ještě relativně jednoduchá, v oblasti axily je situace mnohem komplikovanější. Před zavedením sentinelových biopsií bylo řešení jednoduché, indikovala se disekce vždy. Po zavedení sentinelové biopsie byla situace problematictější. Dlouhou dobu byla proběhlá neoadjuvance považována za kontrindikaci sentinelové biopsie. Podání neoadjuvance tedy především u drobnějších nádorů tedy znamenalo de facto poškození pacientky zbytečnou AD. Jedním z postupů, jak tomu čelit byla možnost sentinelové biopsie před neoadjuvancí. Příliš se nerozšířil, znamenal jednu operaci navíc. Postupně se ukázalo, že u pacientek, které nemají před systémovou terapií axilární metastázy, je sentinelová biopsie technicky možná stejně jako před neoadjuvancí. Posledním dílkem, který je momentálně řešen, a který

je z velké části obsahem předloženého přehledu, je možnost sentinelové biopsie po neoadjuvanci u pacientek s předléčebně postiženými uzlinami. Je tu řada problémů, kterým je nutno čelit, tedy jak nejlépe uzliny najít, jak identifikovat ty, které byly postiženy před neoadjuvancí, co dělat, když se uzlinu nedaří identifikovat. A opět do vzdálenější budoucnosti otázka, zda bude vůbec nutno při kompletní regresi operovat, stejně jako to, jestli i v těchto případech bude nadále přítomnost metastázy důvodem k disekci.

Na našem pracovišti se nyní držíme doporučení u nepředléčených pacientek s parciální mastektomií nedoplňovat AD při postižení maximálně dvou SLN a nepřítomnosti extranodálního růstu, u kompletní mastektomie je bohužel zatím prostá přítomnost metastázy v uzlině indikací k disekci.

U pacientek s neoadjuvancí vyžadujeme označení tumoru klipem a v případě postižení uzlin i označení postižené uzliny. Při operaci je pak snaha o odstranění jak všech aktivních případně zbarvených a hmatných uzlin, tak uzliny zaklipované. Při pozitivním nálezu se pak prozatím držíme indikace k disekci.

Všeobecně vše vede ke zmenšování a zpřesňování výkonů jak v oblasti prima, tak v oblasti uzlin, což ale na druhé straně přináší stále vyšší nároky na předoperační diagnostiku a lokalizaci, tak i na specializaci samotných chirurgů a na jejich vybavení, což opět zdůrazňuje nutnost soustředění pacientů na high volume pracovištích.

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
LF MU a Klinika operační
onkologie MOÚ, Brno*

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Přejeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti. Děkujeme všem autorům a recenzentům za spolupráci v roce 2017 a těšíme se na další.

PF 2018

Obsah | Contents

Editorial

Minulá a současná praxe chirurgického řešení karcinomu prsu	399
--	------------

PŘEHLEDY | REVIEWS

Katétrové infekce krevního proudu – víme o nich všechno?	405
---	------------

Catheter-related Bloodstream Infections: Do We Know All of It?

Antoňáková Nemčíková A., Bednářová E.

Molekulární patogeneze testikulárních germinálních nádorů	412
--	------------

Molecular Pathogenesis of Testicular Germ Cell Tumors

Bakardžieva-Mihaylova V., Škvárová Kramarzová K., Slámová M., Büchler T., Boublíková L.

Možnosti snížení radikality operací v axile a značení axilárních lymfatických uzlin v rámci terapie karcinomu prsu	420
---	------------

Preoperative Axillary Lymph Node Marking in Patients with Breast Cancer

Dostálek L., Šašková P.

Ostropestřec mariánský (Silybum marianum) jako podpůrný fytoterapeutický prostředek v onkologii	426
--	------------

Milk Thistle (Silybum Marianum) as a Supportive Phytotherapeutic Agent in Oncology

Frassová Z., Rudá-Kučerová J.

Role paliativní radioterapie při krvácení lokálně pokročilých nádorů gastrointestinálního traktu	433
---	------------

The Role of Palliative Radiotherapy in Bleeding from Locally Advanced Gastrointestinal Tumors

Navrátilová P., Hynková L., Šlampa P.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Vliv kortikoterapie na diagnostickou výtěžnost stereotaktické biopsie u nemocných s lymfomem mozku	437
---	------------

The Impact of Corticotherapy on the Diagnostic Yield of Stereotactic Biopsy in Patients with Brain Lymphoma

Chrástina J., Hermanová M., Jančálek R., Feitová V., Hrabovský D., Novák Z.

Kognitivní deficit onkologických pacientů s hematologickými malignitami	443
--	------------

Cognitive Deficits in Cancer Patients with Haematological Malignancies

Mikulajová M., Boleková V., Surová K.

Zařazení režimu gemcitabin + nab-paklitaxel do 2. linie léčby pokročilého karcinomu slinivky břišní – první zkušenosti	452
---	------------

The Inclusion of a Gemcitabine + Nab-paclitaxel Regimen as a 2nd Line Treatment for Advanced Pancreatic Cancer – First Experience

Vočka M., Petruželka L.



NAVELBINE[®] Oral
vinorelbine
OD PRVNÍ LINIE

Kontrola onemocnění¹⁻⁵
Vzácně kumulativní toxicita¹⁻²
Kvalita života¹⁻⁷

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: NAVELBINE ORAL 20 MG, NAVELBINE ORAL 30 MG

SLOŽENÍ: Vinorelbium 20 mg, resp. 30 mg jako vinorelbini ditartras v jedné měkké tobolce. **INDIKACE:** Nemalobuněčný bronchogenní karcinom; karcinom prsu v pokročilém stádiu/ABC. **DÁVKOVÁNÍ V MONOTERAPII:** Doporučené dávkování pro první tři podání je 60 mg/m² jedenkrát týdně. Po třetím podání se doporučuje zvýšit dávku na 80 mg/m² jedenkrát týdně. Úprava dávky při poklesu neutrofilů je popsána v SPC. **DÁVKOVÁNÍ PRO KOMBINOVANOU LÉČBU:** Pro střídání intravenózní a perorální formy podání platí, že orální dávka 80 mg/m² odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m² a orální dávka 60 mg/m² odpovídá intravenózní 25 mg/m². Při dávkování 60 mg/m² nemá celková týdenní dávka překročit 120 mg; při dávkování 80 mg/m² nemá překročit 160 mg/týden. Přípravek se užívá pouze perorálně. Doporučuje se užívat tobolky během jídla. Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena, podávání se proto nedoporučuje. Dávkování u starších osob, osob s poruchou funkce jater a ledvin popisuje SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersensitivita na vinorelbin nebo vinca alkaloidy či pomocné látky; poruchy vstřebávání včetně resekce žaludku nebo tenkého střeva; počet neutrofilů pod 1500/mm³; počet trombocytů pod 100000/mm³, těhotenství, kojení, pacienti s dlouhodobou léčbou kyslíkem, v kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Obsah tobolky je dráždivý, při neúmyslném rozžvýkání je třeba vypláchnout ústa. Úprava dávky při změně hematologických parametrů a/nebo komorbiditách je specifikována v SPC. **INTERAKCE:** Oslabené živé vakcíny (vakcína proti žluté zimnici kontraindikována), fenytoin (riziko křečí), itraconazol (neurotoxicita), mitomycin C (bronchospasmus), přípravky s myelotoxickým působením. Podrobně v SPC přípravku Navelbine oral. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté (≥1/10): bakteriální, virové nebo mykotické infekce; útlum kostní dřeně s neutropenií, anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií; neurosensorické poruchy; nauzea, zvracení, průjem a další gastrointestinální poruchy; alopecie; únava, malátnost, horečka; úbytek tělesné hmotnosti. Hlášení podezření na nežádoucí účinek prosím proveďte na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další údaje viz SPC. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Chraňte před světlem. **VELIKOST BALENÍ:** 1 tobolka 20 mg; jedna tobolka 30 mg. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Medicament; Boulogne, Francie **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Navelbine Oral 20 mg: 44/238/02-C; Navelbine Oral 30 mg: 44/239/02-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 30. 4. 2014. Před použitím přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který získáte buď na www.sukl.cz nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 64/851, 190 00 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (základní úhrada) a hrazen ve druhé zvýšené úhradě, viz www.sukl.cz.



**Pierre Fabre
Oncology**

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

**The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Papillary Tumors of the Pineal Region:
Some General Considerations and a Case Report** 456

Role adjuvantní radioterapie při léčbě papilárních nádorů pineální oblasti: kazuistika a krátký přehled literatury
Lancia A., Ingrosso G., Santoni R.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 461

RŮZNÉ | VARIOUS

**Profesor MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA
Životní jubileum** 465

Svoboda T.

Onkologie v obrazech 469

Agresivní fibromatóza stěny břišní
Šefr R.

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



XLII. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXXII. KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

16.–18. května 2018 | Veletrhy Brno

se v roce 2017 těší na Vaši účast!

Přihlaste Vaše sdělení do těchto sekcí:

Onkologická prevence a screening
Organizace a financování zdravotní péče
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika
Vzdělávání, kvalita, bezpečnost a právní otázky v onkologické praxi
Diagnostické metody v onkologii
Radiointervenční metody
Radioterapie
Onkochirurgie
Rekonstrukční chirurgie
Systémová protinádorová léčba
Imunoonkologie
Personalizovaná medicína v onkologii
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba
Nutriční podpora v onkologii
Ošetrovatelská péče a rehabilitace
Psychosociální péče
Pacientské organizace a spolupráce s veřejností

Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii
Nádory prsu
Nádory kůže a maligní melanom
Nádory jícnu a žaludku
Nádory tlustého střeva a konečníku
Nádory slinivky, jater a žlučových cest
Neuroendokrinní a endokrinní tumory
Sarkomy
Nádory hlavy a krku
Nádory plic, průdušek a pleury
Gynekologická onkologie
Uroonkologie
Nádory nervového systému
Hematoonkologie
Hereditární nádorové syndromy
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)
Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

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

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

Vzácné nádory

Hlavní téma všech programových bloků BOD 2018.

Podrobnější informace naleznete na www.onkologickedny.cz.

Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 16.–18. května 2018.

Zahájení on-line registrace: 1. ledna 2018.

Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků je 19. března 2018.

Poslední termín k on-line registraci pasivní účasti je 1. května 2018.

Dotazy: bod@mou.cz

Katétrové infekcie krvného prúdu – vieme o nich všetko?

Catheter-related Bloodstream Infections: Do We Know All of It?

Antoňáková Nemčíková A.¹⁻³, Bednárovská E.³

¹ Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin KH Kittsee, Rakousko

² LF SZU v Bratislave, Slovenská republika

³ Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

Souhrn

Východiska: Infekcie krvného prúdu súvisiace s centrálnym venóznym katétrom (catheter-related bloodstream infections – CRBSI) patria k život ohrozujúcim komplikáciám. Sú spojené so zvýšenou morbiditou, mortalitou pacientov, ako aj zvýšenými nákladmi na zdravotnú starostlivosť. Onkologickí pacienti predstavujú obzvlášť rizikovú skupinu, a to najmä pre imunodeficientný stav podmienený samotným ochorením ako aj onkologickou liečbou. Hoci incidencia infekcií spojených s centrálnym venóznym katétrom za posledných 10 rokov výrazne klesla, ich mortalita ostáva stále vysoká na úrovni 12–25 %. Kým incidencia CRBSI sa v populácii pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (intensive care unit – ICU) v Európe pohybuje okolo 3,0 epizód/1 000 katétrových dní (ICU IQR 0,5–4,1), u onkologických pacientov je udávaná incidencia 1,1–7,5 epizód/1 000 katétrových dní. Jedným z problémom pri hodnotení incidence týchto infekcií ostáva nejednotnosť jednotlivých definícií ako aj zamieňanie pojmov určených pre klinický výskum s pojmami používanými v „dohľade nad infekciami“. **Cieľ:** Tento prehľadový článok okrem spomínaných definícií jednotlivých typov katétrových infekcií, patogenézy či rizikových faktorov sumarizuje epidemiologické údaje a poznatky z oblasti prevencie, diagnostiky a liečby za posledných 10 rokov. V roku 2011 vydalo Center for Disease Control (CDC) ve spolupráci s Prevention and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) Odporúčenia pre prevenciu intravaskulárnych katétrových infekcií zamerané na správne zavádzanie a starostlivosť o vaskulárne katétre. Pomocou uvedených postupov za posledných 10 rokov podarilo znížiť incidenčnú densitu katétrových infekcií až o > 50 %. Nakoľko centrálné venózne katétre patria k bežnej súčasť onkologickej liečby, s problematikou katétrových infekcií by preto mal byť oboznámený každý onkológ a dodržiavanie uvedených stratégií spolu s dohľadom nad incidenciou CRBSI by malo patriť k štandardom v starostlivosti o onkologického pacienta. **Záver:** Dodržiavanie odporúčaných „evidence-based“ postupov zameraných na prevenciu katétrových infekcií a prísny dohľad nad ich výskytom v jednotlivých zdravotníckych zariadeniach je základným krokom k redukcii ich incidence. Ich včlenenie do nemocničných smerníc v písomnej forme, spätná kontrola ich dodržiavania ako aj pravidelné hlásenie ich incidence vyšším inštitúciám odporúčajú viaceré popredné zdravotnícke organizácie. Takýmto postupom sa v západných krajinách podarilo znížiť incidencia pod 1 epizódu CRBSI/1 000 katétrových dní, čo by malo byť cieľom každého pracoviska využívajúceho centrálné venózne katétre starostlivosti o onkologického pacienta.

Klíčová slova

centrálné venózne katétre – katétrové infekcie – rakovina – epidemiológia – etiológia – smernice – prevencia a kontrola – liečba

Autorky deklarujú, že v súvislosti s predmetom studie nemajú žiadne komerčné zájmy.

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

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Andrea Antoňáková
Nemčíková

Abteilung für Anästhesiologie
und Intensivmedizin
A. ö. L. Batthyány-Strattmann KH
Kittsee
Hauptplatz 3
2421 Kittsee
Rakousko
e-mail:
andranemcikova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 8. 4. 2017

Prijaté/Accepted: 4. 6. 2017

doi: 10.14735/amko2017405

Summary

Background: Catheter-related bloodstream infections (CRBSI) represent a life-threatening complication. They are associated with high morbidity, mortality and healthcare costs. Cancer patients are at particular risk due to the nature of the disease and the therapy-associated immunodeficiency. Although the incidence of catheter-related infections decreased in the past decade, the mortality rate remains high at 12–25%. The incidence of CRBSI differs among patients. While the incidence in ICU patients across the Europe was reported to be 0.5–4.1 episodes per 1.000 catheter-days, the incidence in cancer patients was 1.1–7.5 episodes per 1.000 catheter-days. One of the factors negatively influencing the incidence is the lack of uniformity in CRBSI definitions, etiology and risk factors for surveillance purposes. **Purpose:** This preview not only presents the definitions of catheter-related infections and etiology and risk factors for developing CRBSI, it also summarizes epidemiologic data, diagnostic techniques, and the prevention and treatment strategies for CRBSI according to knowledge acquired over the last 10 years. Following the implementation of the prevention strategies guidelines for CRBSI published in 2011 by Center for Disease Control and Prevention and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, the incidence of CRBSI has decreased by more than 50%. As central venous catheters are a common part of cancer treatment, every oncologist should be aware of the risk of catheter-related infections. The prevention and treatment guidelines with surveillance of CRBSI should be the gold standard in the care of cancer patients as well. **Conclusion:** Adherence to evidence-based guidelines for prevention of catheter-related infections and surveillance of CRBSI are the basic steps required to reduce the rate of CRBSI. Implementation of these strategies in hospital healthcare policy, particularly in written form, and control of adherence and reporting of the incidence rate to higher authorities are strongly recommended. When these interventions were successfully implemented, they reduced the incidence rate under 1 episode of CRBSI per 1.000 catheter-days in Western countries. Each healthcare facility using central venous catheters should be advised to implement these strategies, particular when treating cancer patients.

Key words

central venous catheter – catheter-related infections – cancer – epidemiology – etiology – guidelines – prevention and control – therapy

Úvod

Centrálny venózný katéter (central venous catheter – CVC) je dnes štandardnou súčasťou zdravotnej starostlivosti o onkologických pacientov. Zabezpečuje venózný prístup pre onkologickú infúziu liečbu vrátane parenterálnej výživy, možnosť opakovaných odberov krvi, transfúzie krvných derivátov, odber kmeňových buniek ako aj ďalšie špecifické nároky týchto pacientov. Onkologické ochorenie pritom predstavuje zvýšené riziko infekcií spojených s centrálnym venóznym katétrom [1], a to najmä pre často kompromitovaný imunitný systém ako aj prítomné sprievodné ochorenia [2]. Infekcia krvného prúdu, ktorá vzniká v dôsledku zavedeného CVC, je život ohrozujúca komplikácia spojená so zvýšenou morbiditou a mortalitou, predlžuje hospitalizáciu a náklady na zdravotnú starostlivosť. Udávaná mortalita je 12–25 % [3,4,5]. Je podmienená vysokým potenciálom infekcií krvného prúdu súvisiacich s katétrom (catheter-related bloodstream infection – CRBSI) pre metastatický rozsev infekcie počas bakterémie, ako aj pre častú progresiu do septického šoku, ťažkej sepsy až multiorgánového zlyhania [6].

Definície

Jedným z najväčších problémov dohľadu nad katérovými infekciami je ich

nejednoznačná definícia. Podľa systémového prehľadu autorov Tomlison et al závisí pritom incidencia katérových infekcií aj od definície infekcie spojenej s CVC. Medzi 191 zozbieranými štúdiami zaznamenávajúcimi infekcie krvného prúdu súvisiace s CVC u onkologických pacientov bolo použitých až 26 definícií, pritom 39 štúdií uvedené infekcie vôbec nedefinovalo [1]. Väčšina používaných definícií je založená na laboratórnych a klinických kritériách prítomnej infekcie. K najčastejšie používaným definíciám pre katérovú infekciu krvného prúdu patria definície podľa Amerického centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (Centers for disease control and prevention – CDC) a Komisie pre kontrolu nemocničných infekcií a poradenský výbor pre vydávanie postupov (Healthcare infection control practices advisory committee – HICPAC) alebo Americkej spoločnosti pre infekčné ochorenia (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [1,7,8].

V literatúre bývajú často zamieňané dva pojmy definujúce infekcie spojené s CVC, konkrétne termín infekcia krvného prúdu súvisiaca s katétrom (CRBSI) [1,4,9] s termínom infekcia krvného prúdu spojená s katétrom (catheter-associated bloodstream infection – CABS) [1]. Dokonca ani pojem CABS nie je jednotne pomenovaný a v litera-

túre je tiež zamieňaný za pojem infekcia krvného prúdu spojená s centrálnou linkou (central line-associated bloodstream infection – CLABSI) [4,7]. Pojem CRBSI je používaný najmä v klinickej praxi a výskume za účelom diagnostiky a následného rozhodovania o liečbe katérovej infekcie. Vyžaduje špecifické laboratórne vyšetrenia, ktoré presne identifikujú CVC ako zdroj infekcie [4]. V prípade CLABSI ide o termín používaný najmä za účelom „dohľadu“ nad infekciami (surveillance). Jeho cieľom je identifikovať výskyt bakteriémií v rizikovej populácii pacientov, a umožňuje tak porovnávať incidencia katérových infekcií medzi jednotlivými oddeleniami či zdravotníckymi zariadeniami. Jej nevýhodou je však to, že túto incidencia nadhodnocuje [1,4]. Podľa CDC/NHSN (National Healthcare Safety Network) je CLABSI definovaná ako laboratórne potvrdená infekcia krvného prúdu u pacientov, ktorý mali „centrálnu linku“ zavedenú viac ako 2 kalendárne dni pred jej vznikom a ktorá bola stále prítomná ešte v deň vzniku alebo deň pred vznikom infekcie a ktorá zároveň nie je podmienená iným zdrojom infekcie v organizme [4,7,8,10,11].

Podľa vyššie uvedených asociácií uvádzame jednotlivé definície:

- kolonizácia katétra – je definovaná ako prítomnosť mikroorganizmu na



Obr. 1. Tvorba biofilmu *Pseudomonas aeruginosa* [21].

povrchu CVC. Laboratórne je potvrdená pozitívnou semikvantitatívnou (> 15 nezrelých krvných kmeňových buniek (colony forming unit – CFU)) alebo kvantitatívnou (> 100 CFU) kultiváciou mikroorganizmov zo špičky CVC, z jeho subkutánneho segmentu alebo z uzáveru CVC za neprítomnosti klinických príznakov a bakteriémie [12].

- lokálna infekcia v mieste inzercie CVC – laboratórne je definovaná ako prítomnosť mikroorganizmu v exsudáte odobratom z miesta inzercie CVC. Klinicky sú prítomné známky zápalu ako začervenanie, opuch, bolesť, purulentná sekrécia v úseku do 2 cm od miesta inzercie CVC za absencie bakteriémie (pozitívnej hemokultúry). Systémové príznaky zápalu môžu ale nemusia byť prítomné [10,12–14].
- infekcia krvného prúdu súvisiaca so zavedeným CVC – je infekcia krvného prúdu (primárna bakteriémia alebo fungémia), ktorej zdrojom je zavedený intravaskulárny katéter. Je podmienená prítomnosťou klinických príznakov infekcie (horúčka, triaška, hypotenzia) a aspoň jednou pozitívnou hemokultúrou odobranou z periférnej žily a absenciou iného zdroja infekcie v organizme.

Z mikrobiologického hľadiska je definovaná týmito kritériami (IDSA, CDC/NSHN):

- pozitívna semikvantitatívna (>15 kolónie formujúcich jednotiek – CFU/katétrový segment) alebo kvantitatívna (>10³ CFU/katétrový segment) kultivácia rovnakého mikrobiálneho druhu zo segmentu CVC a periférnej krvi;

- pozitívne simultánne/párové kvantitatívne hemokultúry s pomerom $\geq 3 : 1$ CFU vo vzorke z CVC vs. periférna krv;
- rozdielny čas (> 2 hodiny) do stanovenia pozitivity kultivácií medzi vzorkami z CVC a z periférnej krvi

Epidemiológia

Výskyt infekcií spojených so zavedeným CVC je udávaný ako tzv. incidenčná denzita (incidence density – ID), čo je počet epizód infekcií/1 000 katétrových dní [11,15].

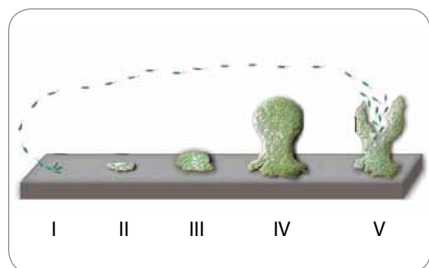
Infekcie krvného prúdu patria medzi najzávažnejšie infekcie spojené s nemocničnou starostlivosťou. Ich najčastejší výskyt je pri tom zaznamenaný na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) [16]. Podľa výročnej epidemiologickej správy Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) z roku 2014 sa infekcie krvného prúdu radia spomedzi nemocničných infekcií na 4. miesto, s prevalenciou 11 %. V priemere u 3 % pacientov, ktorí strávia na JIS viac ako 2 dni, dochádza k rozvoju infekcie krvného prúdu. Z týchto infekcií bolo podľa uvedenej správy 43,3 % zapríčinených zavedeným intravaskulárnym CVC (primárne infekcie krvného prúdu), 36,2 % bolo sekundárnych (v dôsledku respiračných, gastrointestinálnych, močových a ranových infekcií) a v 20,5 % príčina infekcie nebola známa [17]. Viac ako 90 % katétrových infekcií pritom býva spojených práve so zavedeným CVC. Stredná hodnota incidenčnej denzity na JIS v Európe podľa spomínanej správy ECDC za rok 2013 je 3,0 epizódy CLABSI/1 000 katétrových dní (intensive care unit – ICU IQR 0,5–4,1) [17], kým napr. v Spojených

štátoch je ročne zaznamenaných približne 41 000 prípadov CLABSI s incidenčnou denzitou 1,3 epizódy/1 000 katétrových dní [5]. Za posledných 10 rokov však vďaka preventívnym opatreniam zameraným na redukciu incidencie katétrových infekcií sa podarilo znížiť ich výskyt až o 50 % [18].

U onkologických pacientov udávajú prospektívne štúdie zamerané na dohľad nad infekciami incidenciu primárnych infekcií krvného prúdu (CRBSI/CABSI) 1,1–7,5 epizódy/1 000 katétrových dní, kým špeciálne u hematoonkologických pacientov je incidencia uvedených infekcií udávaná pre CRBSI 20,3 a pre CABSI 22,0 prípadov/1 000 neutropenických dní. U pacientov po autológnej a alogénnej transplantácii kmeňových buniek stúpa incidencia CABSI na úroveň 12,6, resp. 10,3 epizódy/1 000 neutropenických dní [12].

Patogenéza

Katétrová infekcia vzniká ako následok interakcie medzi cudzorodým materiálom CVC, ľudským organizmom a mikroorganizmami z okolia. Po zavedení CVC dochádza postupne k jeho kontaminácii a následnej kolonizácii mikroorganizmami z rôznych zdrojov. Najčastejším zdrojom mikroorganizmov infikujúcich CVC sú koža, spoje a vstupné porty CVC, vzdialený zdroj infekcie či zriedkavejšie infikovaný infuzát. Následne dochádza k ich migrácii pozdĺž vnútorného či vonkajšieho povrchu CVC a k jeho kolonizácii. Kým k extraluminálnemu šíreniu infekcie dochádza častejšie pri krátkodobých CVC, pri dlhodobých CVC sa častejšie uplatňuje intraluminálna cesta šírenia mikroorganizmov [3,12,19].



Obr. 2. Univerzálny rastový cyklus biofilmu na povrchu CVC [20].

Už niekoľko hodín po inzercii CVC sa jeho povrch pokrýva polysacharidmi, plazmatickými proteínmi ako fibrín, fibronektín alebo laminín [6,14,20]. Schopnosť adhérence mikroorganizmov k týmto proteínom uľahčuje kolonizáciu CVC. Dochádza k vytváraniu biofilmu (obr. 1) [21], ktorý pre mikroorganizmy predstavuje vhodné prostredie pre prežívanie ako aj pre horizontálny transfer genetických informácií (napr. rezistencie voči antibiotikám) medzi jednotlivými druhmi [20,22]. Biofilm zároveň funguje ako bariéra proti opsonizácii a fagocytóze polymorfonukleárnymi leukocytmi a vyvážovaním antimikrobiálnych látok znižuje dostupnosť patogénov voči ich účinku. Po dosiahnutí „prahového počtu“ mikroorganizmov na povrchu CVC sa začínajú uvoľňovať do krvného prúdu – nastáva bakteriémia [22] (obr. 2). Prípadná prítomnosť infikovaného trombu na povrchu CVC predstavuje ďalšie riziko vzdialenej diseminácie infekcie [6]. Nakoľko CRBSI je spojená so systémovou infekciou organizmu, klinicky sa prejavuje septickým atakom sprevádzaným horúčkou, triaškou a leukocytózou a môže progredovať do závažných stavov ako septický šok a multiorgánové zlyhanie [6].

Pôvodcovia infekcií

K najčastejším pôvodcom infekcií krvného prúdu súvisiacich s CVC patria gram-pozitívne (G+) baktérie. U onkologických pacientov s hematologickými malignitami alebo solídny nádorami sú zodpovedné za 60–70 % všetkých CRBSI. Z G+ baktérií je najčastejšie izolovaným kmeňom *Staphylococcus coagulans-negativ*, nasledovaný *Staphylococcus aureus* a *Enterococci species*. G– baktérie

(*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species*. a iné) zapríčínajú 20–25 % CRBSI a kvasinky *Candida species* sú príčinou CRBSI v 5–13 % [12].

Podľa výročnej správy ECDC hodnotiacej antimikrobiálnu rezistenciu a výskyt infekcií spojených s nemocničnou starostlivosťou najčastejšími pôvodcami infekcií krvného prúdu na JIS boli rovnako na prvom mieste *Staphylococcus coagulans negativ*, nasledované *Enterococcus species*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella species* a *Pseudomonas aeruginosa* [17].

Hlavným problémom týchto pôvodcov v onkologickej ako aj vo všeobecnej populácii pacientov je ich narastajúca antimikrobiálna rezistencia. Aj keď incidencia katérových infekcií spôsobená oxacilín-rezistentným stafylokokom (metecilín-rezistentný *Staphylococcus aureus* – MRSA) v posledných rokoch klesá, stále tvorí > 25 % z počtu izolovaných kmeňov *Staphylococcus aureus*. Medzi kmeňmi *Enterococcus* je zaznamenané stále vysoké percento rezistencie *Enterococcus faecalis* voči aminoglykozidom a stúpajúca odolnosť *Enterococcus faecium* voči vankomycínu. Alarmujúca je narastajúca rezistencia kmeňov *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* k tretogeneračným cefalosporínom, najmä tzv. ESBL+ kmeňov, ako aj kombinovaná rezistencia voči viacerým (min. 3) skupinám antibiotík – multirezistencia. *Pseudomonas aeruginosa* vykazuje vysoké percento rezistencie voči karbapenémom, ceftazidimu, fluorochinolónom a piperacilínu/tazobaktamu. Pri kvasinkách *Candida species* je známa stúpajúca rezistencia voči flukonazolu [4,17,22,23].

Rizikové faktory

Na incidencia katérových infekcií vplyva veľa rizikových faktorov. Faktory, ktoré možno ovplyvniť, sú predmetom preventívnych opatrení [15]. Rozdeľujú sa na:

- RF vzťahujúce sa k CVC ako sú typ CVC, počet lúmenov, materiál CVC, miesto a spôsob inzercie CVC, dĺžka zavedenia, potiahnutie povrchu CVC antiseptickými látkami, trombóza CVC [11,14,16,22]
- Inštitucionálne faktory, ku ktorým patrí napr. zručnosť pri zavádzaní

CVC, edukácia personálu, dodržiavanie bariérového prístupu, spôsob ošetrovania CVC, počet pacientov na jednu zdravotnú sestru, protokoly starostlivosti o CVC a dohľad nad infekciami.

- Rizikové faktory, ktoré sú len ťažko ovplyvniteľné, sa vzťahujú ku samotnému pacientovi. Patria medzi ne vek, závažnosť a typ základného ochorenia (diabetes, popáleniny, imunodeficit, onkologické ochorenia, pooperačné stavy), liečba (chemoterapie – CHT), kortikoterapia), parenterálna výživa [4,6,15,22].

K nezávislým rizikovým faktorom u onkologických pacientov s dlhodobými CVC patrí neutropénia. Podľa niektorých starších štúdií bola u neutropenických pacientov s nozokomiálnou bakteriémiou pri zavedení CVC dokázaná vyššia mortalita oproti non-neutropenickým pacientom [12]. Podľa iných štúdií boli ako rizikové faktory identifikované aj mužské pohlavie a subklinická trombóza katetrizovanej vény. Hematologické malignity predstavujú pre vznik infekcií súvisiacich s CVC vyššie riziko než solídne nádory [12].

Diagnostika

Diagnostika CRBSI je pomerne obtiažna nakoľko „tradičné metódy“, resp. definitívne potvrdenie infekcie vyžaduje extrakciu CVC a jeho následné mikrobiologické vyšetrenie [6]. Extrakcia CVC nie je však vždy žiaduca, a to najmä u onkologických pacientov vyžadujúcich CHT a parenterálnu výživu. Ponechanie CVC ohrozuje už aj tak imunologicky kompromitovaného pacienta zápalovými komplikáciami. Predčasná extrakcia CVC vystavuje pacienta riziku oneskorenej liečby, diskomfortu a možným mechanickým komplikáciám pri zavádzaní nového CVC [6]. Klinický nález je veľmi nešpecifický a má nízku senzitivitu, nakoľko príznaky môžu pochádzať z iného zdroja infekcie [3,13,15]. Navyše u onkologických a najmä neutropenických pacientov nie sú príznaky zápalu často prítomné. Keďže až 80 % CVC extrahovaných len na podklade horúčky a leukocytózy je sterilných, nemajú byť jediným dôvodom na extrakciu CVC [4,6].

Tab. 1. Prehľad mikrobiologických laboratórnych metód pre diagnostiku CRBSI [13].

Techniky zachovávané CVC	Diagnostické kritéria	Špecifická	Senzitivita
kvantitatívne vyšetrenie párových hemokultúr	izolácia 3-násobne vyššieho počtu CFU v hemokultúre z CVC	93 %	97–100 %
rozdielny čas do stanovenia pozitivity	stanovenie pozitivity HK z CVC o ≥ 2 hod skôr oproti HK z periférnej žily	89–90 %	72–87 %
kvantitatívna hemokultúra z CVC	pozitívna HL z CVC pri počte $\geq 1\,000$ CFU	81–86 %	85–96 %
farbenie akridínovou oranžou	detekcia prítomnosti akýchkoľvek baktérií	87 %	92 %
endoluminálny kefkový ster	pozitívna kultivácia pri počte ≥ 100 CFU	95 %	84 %
techniky vyžadujúce extrakciu CVC			
semikvantitatívna kultivácia špičky CVC „roll plate method“	≥ 15 CFU na segment CVC	44–84 %	85 %
kvantitatívna kultivácia CVC centrifugácia, vortexing, sonifikácia	$\geq 1\,000$ CFU na segment CVC	82–83 %	87–97 %
mikroskopické vyšetrenie CVC zafarbeného akridínovou oranžou a podľa Grama	prima vizualizácia mikroorganizmov	84–100 %	97–100 %

CVC – centrálny venózný katéter, CFU – nezrelé kmeňové bunky, CRBSI – infekcie krvného prúdu súvisiace s centrálnym venóznym katétrom

V bežnej praxi preto stoja v popredí diagnostické metódy zachovávané CVC *in situ* a ich základom je odber tzv. simultánných alebo párových hemokultúr odobraných z CVC a z periférnej žily. Týmto vyšetreniami sa však detegujú baktérie, ktoré daný CVC kolonizujú, ako aj tie, ktoré spôsobujú bakterémiu, a preto hoci ich senzitivita je vysoká, špecifická je pomerne nízka. Diagnostické metódy sa delia na techniky zachovávané CVC a techniky vyžadujúce odstránenie CVC [3,13]. Ich prehľad je uvedený v tab. 1.

Prevenčia

Cieľom preventívnych opatrení je znížiť incidencia katérových infekcií na najmenšiu možnú úroveň. V roku 2011 vydala CDC v spolupráci s HICPAC odporúčenia pre prevenciu intravaskulárnych katérových infekcií v súlade s princípmi medicíny založenej na dôkazoch. Nielen zahŕňajú postupy zamerané na správne zavádzanie a starostlivosť o vaskulárne CVC, ale kladú zároveň dôraz aj na edukáciu zdravotníckeho personálu a dohľad nad ich dodržiavaním ako aj nad výskytom katérových infekcií. Pomocou uvedených postupov za posledných 10 rokov sa podarilo znížiť incidenčnú

denzitu katérových infekcií až o > 50 %. Výber zo základných postupov, na ktoré tieto smernice kladú hlavný dôraz, je uvedený v tab. 2 [4].

Liečba

Management CRBSI sa odvíja od dvoch základných klinických rozhodnutí:

1. extrahovať alebo zachovať CVC
2. zahájenie a trvanie systémovej antimikrobiálnej liečby

Pri rozhodnutí o odstránení CVC je pritom nutné zvážiť viacero faktorov, ako sú napr. charakteristika pacienta, dostupnosť alternatívneho venózneho prístupu, typ CVC, izolovaný patogén. Rozhodnutie o nasadení systémovej antimikrobiálnej liečby je rovnako založené na pravdepodobnosti, resp. dôkaze patogéna a jeho citlivosti na antibiotiká, na klinickom stave pacienta ako aj stave lokálnej antibiotickej rezistencie [3].

IDSA odporúča odstrániť netunelizovaný CVC [9] v prípade všetkých systémových infekčných komplikácií (septická trombóza, endokarditída, osteomyelitída a iné), infekcií spôsobených *Staphylococcus aureus*, G⁻ paličkami (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*), *Enterococcus*

species. (najmä vankomycin-rezistentné enterokoky – VRE) a *Candida species*. Dlhodobé CVC odporúča extrahovať pri tunelových infekciách a abscesoch portov, infekciách spôsobených *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium* a hubami, systémových infekčných komplikáciách ako aj pri pretrvávajúcej infekcie aj po 72 hod od nasadenia antimikrobiálnej liečby.

Zachovanie netunelizovaných CVC je možné pri infekciách vyvolaných kmeňmi *Staphylococcus coagulans negativ* za predpokladu, že je nasadená systémovej antibiotickej liečba spojená s antibiotickej „zátkou“. V prípade tunelizovaných CVC je možné CVC zachovať a pokúsiť sa o eradikáciu patogéna pomocou kombinovanej antibiotickej liečby (systémovo aj lokálne vo forme antimikrobiálnej zátky), ak je infekcia spôsobená inými mikroorganizmami, ako *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus species*, *Micrococcus species*, *Propionibacteria*, *Mycobacterium* a huby. Jednoznačne odporúčané je pri katérových infekciách zapríčinených *Staphylococcus aureus* a *Candida species* vždy CVC promptne odstrániť.

Trvanie antibiotickej liečby sa odvíja od dokázaného patogéna a od toho, či

Tab. 2. Výber z Odporúčení pre prevenciu intravaskulárnych katérových infekcií podľa CDC/HICPAC 2011[4].**Edukácia a dohľad nad výskytom infekcií**

- vzdelávanie a tréning zdravotného personálu pri zavádzaní a starostlivosti o i.v. katétre
- dohľad nad dodržiavaním odporúčaných postupov

Antiseptika

- hygiena rúk pri každej manipulácii s CVC (alkoholový dezinfekčný roztok)
- využívanie maximálneho sterilného bariérového prístupu pri zavádzaní CVC
- používanie > 0,5% roztok chlorhexidínu s alkoholom v rámci antiseptického ošetrovania kože pred inzerciou CVC ako aj pri ošetrovaní
- udržiavanie antiseptického prístupu počas inzercie a starostlivosti o CVC

Inzercia a výmena CVC

- vyhnúť sa femorálnemu prístupu a preferovať využitie subklavikulárneho prístupu s cieľom minimalizovať riziko infekcie
- vyhnúť sa subklavikulárnemu prístupu pri zavádzaní hemodialyzačných CVC
- použiť CVC s čo najmenším počtom portov a lúmenov
- použite USG kontroly pri zavádzaní CVC ak je to možné
- denné prehodnocovanie potreby CVC a jeho extrakcia akonáhle nie je potrebný
- neextrahovať CVC len na základe horúčky
- vyhnúť sa rutínnym výmenám centrálnych venózných katérov za účelom prevencie infekcie
- vyhnúť sa rutínnym výmenám CVC po vodiči pri netunelovaných CVC alebo v prípade suspektnej infekcie
- využívanie antiseptikami/antibiotikami impregnovaných CVC aj pre krátkodobú inzerciu CVC v prípadoch, keď sa ani napriek dodržaniu ostatných opatrení nedarí znížiť výskyt katérových infekcií

Starostlivosť o CVC

- na prekrytie miesta inzercie CVC použiť sterilnú gázu alebo sterilné transparentné semipermeabilné krytie a dodržiavať odporúčané intervaly ich výmeny
- používanie chlorhexidínom impregnovaného krytia aj u krátkodobých netunelovaných CVC ak sa incidencia CRBSI neznižuje napriek uplatňovaniu preventívnych opatrení
- nepoužívať antibiotické/antiseptické masti (okrem hemodialyzačných katérov) v mieste inzercie CVC
- použiť profylaktickú "antimikrobiálnu zátku" do CVC u pacientov s dlhodobými CVC, ktorí napriek uplatňovaniu maximálnych bariérových opatrení trpia opakovanými katérovými infekciami
- nepoužívať systémovú antibiotickú profylaxiu za účelom prevencie kolonizácie a CRBSI
- nepoužívať rutínnu antikoagulačnú liečbu za účelom zníženia rizika CRBSI u bežnej populácie pacientov
- denný monitoring známkov lokálnej infekcie palpáciou cez neporušené krytie
- pravidelná výmena infúzných súprav podľa odporúčaní
- minimalizovať riziko kontaminácie pretretím vstupných portov vhodným antiseptikom a manipulácia pomocou sterilných pomôcok

CVC – centrálny venózný katéter, USG – ultrasonografia

CRBSI – infekcie krvného prúdu súvisiace s centrálnym venóznym katétrom

bol CVC ponechaný (zvyčajne 10–14 dní) alebo odstránený (7–10 dní). Dlhšie trvanie antibiotickej liečby sa vyžaduje pri infekciách *Staphylococcus aureus* pre ich vysoký potenciál infekčných komplikácií (min. 14 dní), po odstránení tunelizovaných CVC a portov až 4–6 týždňov. V prípade infekčných komplikácií spôsobených *Staphylococcus aureus* je tiež odporúčaná liečba v trvaní 4–6 týždňov, pri osteomyelitíde dokonca 6–8 týždňov. Pri infekciách *Candida species* sa odporúča pokračovať v antimykotickej liečbe ešte 14 dní od prvej negatívnej kultivácie bez ohľadu na použitý CVC.

V liečbe CRBSI v prípade ponechania CVC, najmä tunelizovaných *in situ*, sa odporúča zároveň so systémovou antimikrobiálnou liečbou použiť aj tzv. antibiotickú zátku v trvaní 10–14 dní. Ide o naplnenie CVC roztokom antibiotika v koncentrácii 100–1 000x vyššej ako pri ich systémovom podávaní, čo zvyšuje pravdepodobnosť prieniku antibiotík (ATB) aj cez vrstvu biofilmu na vnútornom povrchu CVC. K najčastejšie používaným antibiotikám patria vankomycín, cefazolin a tikarcilín-klavulanová kyselina v kombinácii s heparínom.

U všetkých pacientov s katérovou infekciou zapríčinenou *Staphylococcus aureus* je odporúčané transezofageálne echokardiografické vyšetrenie, nakoľko tento patogén predisponuje k vzniku systémových infekčných komplikácií ako endokarditída [9].

Záver

Infekcie krvného prúdu patria stále k závažným komplikáciám centrálného venózneho prístupu a sú stále častou príčinou nozokomiálnych infekcií. Ide pritom o infekcie, ktoré sú dobre modifikovateľné spomínanými odporúčanými postupmi zameranými na správne zavádzanie a starostlivosť o CVC. Týmto komplexnými postupmi sa podarilo za posledných 10 rokov znížiť incidencia katérových infekcií krvného prúdu o > 50 %. Popredné zdravotnícke organizácie kladú dôraz na striktné dodržiavanie uvedených postupov ako aj ich včlenenie do nemocničných smerníc v písomnej forme, napr. v podobe štandardizovaných kontrolných zoznamov a dotazníkov. Rovnako odporú-

čajú prísny dohľad nad výskytom CRBSI. Katéetrové infekcie sú dobrým indikátorom všeobecnej situácie nemocničných infekcií v zdravotníckych zariadeniach a ich incidencia je vhodným ukazovateľom kvality poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom zdravotníckych organizácií je dosiahnuť teoretickú nulovú incidenciu CRBSI, tzv. targeting zero. Aj keď ide o príliš zjednodušený prístup ku kontrole katéetrových infekcií (keďže nie všetkým katéetrovým infekciám je možné predchádzať), jeho prínosom je aktívny prístup k uvedenej problematike ako aj zlepšená kvalita nemocničnej starostlivosti spojená s nižšími nákladmi na zdravotnú starostlivosť.

Literatúra

- Tomlison D, Mermel LA, Ethier MC et al. Defining Bloodstream Infections Related to Central Venous Catheters in Patients With Cancer: a Systemic Review. *Clin Inf Dis* 2011; 53(7): 697–710. doi: 10.1093/cid/cir523.
- Mollee P, Jones M, van Kuilenburg R et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011; 78(1): 26–30. doi: 10.1016/j.jhin.2011.01.018.
- Abad CL, Safdar N. Catheter-related Bloodstream Infections. *Infectious disease Special Edition* 2011, McMahon Publishing p:84-98. Available from: http://www.idse.net/download/BSL_IDSE11_WM.pdf.
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52(9): 162–193. doi: 10.1093/cid/cir257.
- CDC. Central Line-Associated Blood Stream Infections--United States, 2001, 2008 and 2009. [online]. Available from: <http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/mm6008a4.htm>.
- Fletcher S, MB BS FRCA MRCP(UK) FJFICM. Catheter-related bloodstream infection. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2005; 5(2): 49–51. doi: 10.1093/bjaceaccp/mki011.
- CDC/NHSN Surveillance for Bloodstream Infections: Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection). [online]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definitions of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2009; 36(5): 309–332. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-related Infection: 2009 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1): 1–45. doi: 10.1086/599376.
- APIC (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology). Guide to the Elimination of Catheter-Related Bloodstream Infections. [online]. Available from: http://www.apic.org/Resource/_EliminationGuideForm/259c0594-17b0-459d-b395-fb143321414a/File/APIC-CRBSI-Elimination-Guide.pdf.
- Shah H, Bosch W, Thompson KM et al. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infection. *Neurohospitalist* 2013; 3(3):144–151. doi: 10.1177/1941874413476043.
- Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hiebet M et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 2014; 25(5): 936–947. doi: 10.1093/annonc/mdt545.
- Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(10): 645–657. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70235-9.
- Wolf HH, Leithäuser M, Maschmeyer G et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. *Ann Hematol* 2009; 87(11): 863–876. doi: 10.1007/s00277-008-0509-5.
- Zingg W, Cartier-Fässler V, Walder B. Central venous catheter-associated infections. *Best Pract Clin Anaesthesiol* 2008; 22(3): 407–421.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC 2013.
- ECDC SURVEILLANCE REPORT. Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. [online]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>.
- CDC. Healthcare-associated Infections. [online]. Available from: <http://www.cdc.gov/hai/surveillance/>.
- Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14(2): 212. doi: 10.1186/cc8853.
- Bordi C, de Bentzmann S. Hacking into bacterial biofilms: a new therapeutic challenge. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1): 19. doi: 10.1186/2110-5820-1-19.
- Ryder MA. CatheterRelated Infections: It's All About Biofilm. *Topics in Advanced Practice Nursing eJournal*. [online]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/508109>.
- Leonidou L, Gogos CA. Catheter-related bloodstream infections: catheter management according to pathogen. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36 (Suppl 2): 26–32.
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare-acquired infections (HAIs) reported to the National Healthcare Safety Network as the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-7. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(11): 996–1011. doi: 10.1086/591861.

Molekulární patogeneze testikulárních germinálních nádorů

Molecular Pathogenesis of Testicular Germ Cell Tumors

Bakardjieva-Mihaylova V.¹, Škvárová Kramarzová K.¹, Slámová M.¹, Büchler T.², Boublíková L.^{1,2}

¹ CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Východiska: Testikulární germinální nádory (testicular germ cell tumors – TGCT) jsou nejčastější solidní malignitou mladých mužů, se zvyšující se incidencí v posledních desetiletích. V jejich etiologii se uplatňuje kombinace faktorů vnějšího prostředí i genetických predispozic z oblastí několika genomových lokusů, postihujících jak testikulární germinální buňky, tak buňky stromální a jejich interakce v rámci daného mikroprostředí. Patogeneze TGCT začíná již v prenatálním období zablokováním vývoje primordiálních germinálních buněk a pokračuje postnatálně přes *in situ* nádorovou lézi k invazivnímu tumoru s charakteristickou amplifikací krátkého raménka chromozomu 12. Kromě genů lokalizovaných zde se v patogenezi TGCT uplatňují další molekulární mechanismy jako aktivace dráhy KIT/KITL, aberace v genech účastnících se oprav poškozené DNA a regulujících diferenciaci, proliferaci a přežívání buněk. I přes poměrně dobrou prognózu a relativně známou etiopatogenezi těchto nádorů se u nich neuplatňuje žádná biologická léčba ani žádné molekulárně-genetické prediktivní či prognostické faktory. Nedostatek informací se vztahuje především ke konkrétním molekulárním drahám zapojeným do vzniku TGCT, na jejichž složky by bylo možné biologickou léčbou cíleně působit. Současné vysokokapacitní technologie jako sekvenování nové generace na exomové i transkriptomové úrovni by měly doplnit chybějící informace o genetických predispozicích vzniku TGCT a dalších faktorech zodpovědných za jejich klinický průběh a odpověď na léčbu. **Cíl:** V tomto přehledu jsou shrnuty hlavní dosud známé molekulární charakteristiky TGCT a pravděpodobné mechanismy účastnící se jejich vzniku a progresu.

Klíčová slova

testikulární germinální nádory – signální dráhy – molekulární aberace – prediktivní faktory – prognostické faktory

Práce byla realizovaná za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy NPU I nr.LO1604.

The work was supported by the Czech Ministry of Education, Youth and Sports NPU I nr.LO1604.

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.



Mgr. Violeta Bakardjieva-Mihaylova
CLIP, Klinika dětské hematologie
a onkologie
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: vbmihaylova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 20. 3. 2017

Přijato/Accepted: 23. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017412

Summary

Background: Testicular germ cell tumors (TGCT) are the most frequently diagnosed solid tumors in young men and their incidence has been increasing over the past decades. Several factors may combine and play a role in the TGCT etiology, including environmental factors and genetic predispositions at multiple genomic loci that affect both testicular germ cells and stromal cells, and their interactions within the testicular micro-environment. The pathogenesis of TGCT starts prenatally with primordial germ cell arrest, and further proceeds postnatally, giving rise to *in situ* germ cell neoplasia and, finally, to invasive TGCT with the characteristic 12p chromosome amplification. Apart from the genes localized here, further molecular mechanisms have been linked to TGCT pathogenesis, such as the activation of the KIT/KITL signaling pathway, and aberrations in genes involved in DNA reparation, regulation of cellular differentiation, proliferation, and survival. Despite the relatively good prognosis and known etiopathogenesis of these tumors, neither targeted therapy nor molecular prognostic/predictive factors have yet been implemented in the management of TGCT, because there is not enough information about the molecular pathways or molecules involved in TGCT development that could be used for patient stratification and treatment. Current high-throughput technologies, such as next generation sequencing at the exome or transcriptome level could provide this missing information on genetic predispositions and other factors influencing the clinical course of the disease and treatment response in TGCT. **Aim:** In this review, we summarize the main molecular characteristics of TGCT and the probable mechanisms participating in tumor initiation and progression.

Key words

testicular germ cell tumors – signaling pathways – molecular aberrations – predictive factors – prognostic factors

Úvod

Testikulární germinální nádory (testicular germ cell tumors – TGCT) jsou nejčastější nádory ve věkové skupině 15–45 let a tvoří asi 1 % všech nádorů u mužů. Jejich incidence stoupá v posledních 40 letech. V nedávných studiích byl zaznamenán asi 75% vzestup výskytu TGCT z 2,9/100 000 v roce 1975 na 5,2/100 000 v roce 2014, přičemž důvody této zvýšené incidence nejsou známy [1–3]. Incidence TGCT se liší významně mezi různými etniky, vysoký výskyt tohoto nádoru je u Evropanů a mezi obyvateli USA s evropským původem. Nejvyšší počet TGCT je diagnostikován v Dánsku (15,4 případů na

100 000 obyvatel), následovaném Švédskem a Norskem, které mají zhruba dvojnásobnou incidenci tohoto typu nádoru v porovnání se sousedním Finskem. To společně s faktem zvýšeného výskytu TGCT u druhé generace finských migrantů žijících ve Švédsku může indikovat existenci faktorů vnějšího prostředí zapojených ve vzniku TGCT. Současně je u TGCT dokumentována nejvyšší míra familiární predispozice ze všech známých nádorů. Obě tyto skutečnosti činí obtížné při identifikaci konkrétních genů, které by byly zodpovědné za zvýšenou incidenci TGCT [4–7].

Významná část (90 %) TGCT velice dobře reaguje na léčbu cisplatinou, sou-

časně ale zhruba 10 % mužů s pokročilým onemocněním na tento nádor umírá, většinou kvůli rozvoji rezistence na tuto chemoterapii. Proto je TGCT nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů v dané věkové skupině [8,9].

Dle klinických, epidemiologických a histologických kritérií lze TGCT dělit do tří skupin – 1. teratomy a nádory ze žloutkového váčku pediatrických pacientů; 2. TGCT (seminomy i neseminomy) postpubertálních pacientů; 3. spermatocytické seminomy, které vznikají v pozdějším věku (tab. 1) [10]. Tento přehled se dále věnuje druhé skupině TGCT, které tvoří 98 % všech neoplazií vznikajících v testikulární tkáni.

Tab. 1. Základní charakteristiky TGCT. Převzato a upraveno podle [9].

Věk	Histologie	Incidence na 100 000 obyvatel	Genetické abnormality	Ploidita	Rizikové faktory
prepubertální	teratomy nádory ze žloutkového váčku	0,12	1p, 6q	diploidní aneuploidní	etnický původ, genetické/rodinné predispozice, infertilita, kryptorchismus, dysgeneze pohlavních orgánů, androgenní insenzitivita
postpubertální	seminomy neseminomy	6,0	GCNIS i (12p)	GCNIS • hypertriploidní seminomy • hypertriploidní neseminomy • hypotriploidní	
starší 40 let	spermatocytární seminomy	0,2	+9	tetraploidní/ diploidní	

GCNIS – testikulární germinální neoplazie *in situ*, TGCT – testikulární germinální nádory

Predispoziční a etiologické faktory vzniku TGCT

Stejně jako při vzniku jiných nádorů se i u TGCT předpokládá interakce genetických predispozic a faktorů vnějšího prostředí. U této malignity se velice pravděpodobně uplatňuje větší množství genů nacházejících se v různých místech genomu. K těmto genetickým predispozicím se přidává účinek vícero faktorů vnějšího prostředí i abnormální signalizace z mikroprostředí varlete v místě vznika- jícího tumoru [11]. Ke známým hereditárním rizikovým faktorům patří výskyt tohoto typu nádoru u rodinných příslušníků, kdy riziko vzniku TGCT pro syny postižených mužů je 4–6× vyšší a pro jejich bratry 8–10× vyšší oproti populačnímu riziku [12]. Předpokládá se recesivní typ dědičnosti nebo existence predispozičního lokusu na X chromozomu, konkrétně Xq27, s ohledem na vyšší riziko vzniku TGCT u bratra postiženého než u syna postiženého otce [13,14]. Mezi další rizikové události podmiňující vznik TGCT patří kryptorchismus, snížená fertilita, různé genetické poruchy a syndromy spojené s dysgenézí pohlavních orgánů. V poslední době se předpokládá, že TGCT vznikají prakticky vždy ve varleti postiženém různým stupněm v rámci tzv. syndromu testikulární dysgeneze (TDS). Tento syndrom je charakterizovaný souborem příznaků, které jsou důsledkem poruchy vývoje varlete a zahrnují vývojové vady jako kryptorchismus nebo hypospadii, sub- nebo infertilitu při nízkém počtu či kvalitě spermií, a vyšší frekvenci výskytu TGCT. Vznik příznaků hodnocených jako TDS je kombinací vlivu faktorů vnějšího prostředí a genetické predispozice a jejich vzájemné interakce [15,16]. V souvislosti s faktory vnějšího prostředí a vznikem TGCT se prokazuje jako důležitá korelace mezi zvýšenou prenatální expozicí estrogenům (zvýšená hladina estradiolu a androstendionu u matek) a častějším výskytem TGCT u potomstva [17]. Dalším zkoumaným mechanismem při vzniku TGCT je narušený poměr mezi estrogeny a androgeny hormonálními hladinami, jakožto i polymorfizmy v genech účastnících se metabolismu steroidních hormonů. Byla pozorována souvislost mezi častějším vznikem TGCT

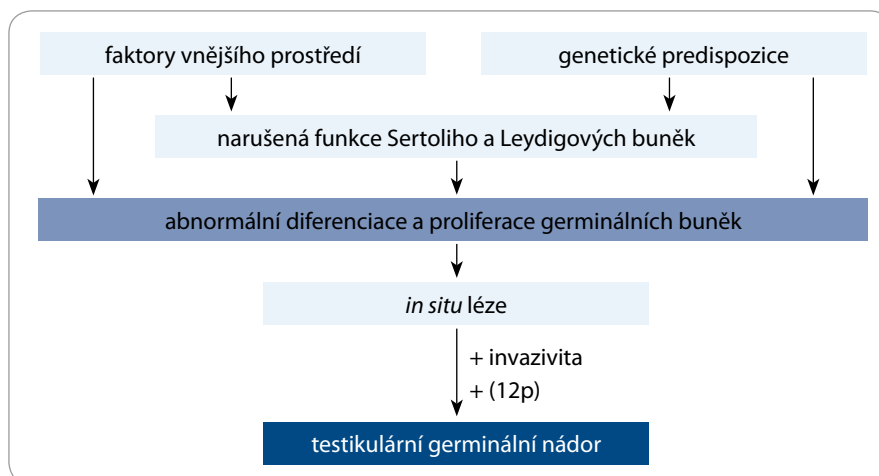


Schéma 1. Vývoj TGCT a faktory na něm se podílející.

TGCT – testikulární germinální nádor

a změněnou funkcí receptoru pro androgenní hormony související s polymorfizmy v genu pro tento receptor, a také snížený výskyt TGCT u určitých heterozygotních polymorfizmů v genu pro LHR (luteinizing hormone receptor) [18,19]. Jedním z hlavních rizikových faktorů podílejících se na vzniku TGCT je předchozí diagnóza nádoru v druhém varleti. U případů diagnostikovaného TGCT je riziko vzniku stejného nádoru v druhém varleti 26× vyšší než populační riziko. Většina kontralaterálních nádorů je seminomového typu a riziko vzniku druhého nádoru přetrvává až po dobu 25 let od nálezu první malignity [20–22].

Testikulární tkáň patří k imunoprivilegovaným místům v organismu. Obvyklou událostí u TGCT je infiltrace těchto nádorů buňkami imunitního systému, i když jejich funkce není u TGCT dobře objasněna. Hlavními buněčnými typy v TGCT infiltrátech jsou makrofágy, CD8+ a CD45RO+ T lymfocyty. Skladba imunitních buněk u TGCT se nijak neliší od normální testikulární tkáně, což nasvědčuje spíše tomu, že u tohoto typu nádoru neexistuje imunitní dohled [23,24]. U seminomů nebyla zjištěna korelace mezi hustotou tumor-infiltrujících lymfocytů (TILs) a apoptotickým indexem, u neseminomů byla tato korelace zjištěna jen pro metastatický embryonální karcinom [25]. Hustota TILs není ani nezávislým prognostickým faktorem pro relaps seminomu [26]. Navzdory tomu, že velká skupina antigenů asociovaných

s nádorem se nazývá cancer-testis antigeny, jejich význam u TGCT je nejasný a TILs proti nim nemají specifictu [27]. Cancer-testis antigeny se nacházejí u 3 % (CTAG1B), 10 % (GAGE1, MAGEA4), 33 % (MAGEA3) a 40 % (MAGEC1) klasických seminomů, ale ne u neseminomových nádorů. Nejvyšší exprese cancer-testis antigenů je u spermatocytického seminomu [28]. Expresse koinhibiční molekuly programmed death ligand 1 (PD-L1) je výrazně vyšší u TGCT ve srovnání s normální testikulární tkání. Nejvyšší expresi PD-L1 vykazují choriokarcinomy následované embryonálním karcinomem, teratomem, nádorem ze žloutkového vaku a seminomem. Vysoká exprese PD-L1 je spojena se špatnou prognózou [29].

K získání invazivity a pro přechod od *in situ* neoplazie k invazivnímu tumoru je nutná interakce nádorových buněk s alterovaným prostředím tvořeným podpůrnými buňkami – Sertoliho a Leydigovými. Tyto produkují do okolí testikulárních germinálních buněk mimo jiné inzulinu podobné růstové faktory (IGF-I a IGF-II) podmiňující buněčný růst a diferenciaci. Zvýšená hladina těchto růstových faktorů způsobuje zvýšení hladiny enzymů remodelujících extracelulární matrix v okolí nádorů, podporuje migraci i proliferaci nádorových buněk i jejich rezistenci k apoptóze. Všechny tyto jevy jsou klíčové pro vznik metastáz a agresivní růst TGCT [30].

Vznik a vývoj TGCT

TGCT vznikají maligní transformací testikulárních germinálních buněk, proces zahrnuje několik kroků, které vedou k akumulaci aberací v genech regulujících diferenciaci, proliferaci a přežívání buněk (schéma 1) [31]. Iniciální kroky této nádorové transformace pravděpodobně probíhají už v prenatálním období. V současné době se má za to, že TGCT vznikají z primordiálních germinálních buněk (primordial germinal cells – PGC), které jsou zablokované ve svém vývoji. Diskutabilní otázkou zůstává, zda maligní transformace zodpovědná za vývoj TGCT nastává před nebo po vycesťování PGC ze žloutkového váčku do genitálních lišt. Z posledních výzkumů bilaterální TGCT vyplývá, že u těchto nádorů neexistuje jedna společná původní mutace [32]. Proto se předpokládá, že při vzniku TGCT se uplatňují různé aberace ve více genech, které nastávají až po migraci PGC do genitálních lišt. Existují však i dřívější práce ukazující na výskyt jednobázové mutace v kodonu 816 v genu *KIT* s velmi vysokým výskytem (98 %) u bilaterálních nádorů oproti unilaterálním TGCT (1,3 %) [33].

Postnatálně pokračuje maligní transformace a postupně dochází ke vzniku prekursorové *in situ* léze – testikulární germinální neoplazie *in situ* (testicular germ cell neoplasia *in situ* – GCNIS, dříve nazývané intratubulární nespecifikovaná neoplazie z germinálních buněk – ITGCNU) [34,35]. Přibližně 90 % všech TGCT je asociováno s přítomností GCNIS, která znamená 50% riziko vzniku TGCT v časovém horizontu 5 let [16]. Další krok ve vývoji TGCT – získání invazivity a plně maligního charakteru – nastává po pubertě, což nasvědčuje faktu, že tento druh nádoru je hormonálně ovlivněn.

Jak se z dat získaných z genetických analýz vzorků TGCT ukazuje, je pro vývoj tohoto typu nádoru nezbytná existence izochromozomu i(12p), který je tvořen krátkým raménkem tohoto chromozomu či duplikací oblasti 12p. Zisk této aberace je spojován spíše se vznikem invazivního typu TGCT, jelikož zisk 12p není pozorován u GCNIS. Důsledkem je amplifikace genů nacházejících se na chromozomu 12p (např. *SOX5*, *CCND5* a *KRAS*), které patrně hrají zásadní roli při vzniku

TGCT. Předpokládá se, že cyklin D kódovaný genem *CCND5*, jehož aberantní exprese byla prokázána u TGCT, je jeden z řídicích signálů ve vývoji tohoto typu nádoru. Zvýšená exprese *CCND5* je pravděpodobně potřebná pro vstup diferencovaných buněk do buněčného cyklu, což vede ke genetické nestabilitě a vzniku polyploidizace [36–38].

Další typickou aberací nezbytnou pro vývoj TGCT je aktivace dráhy *KIT/KITL-G(SCF)*, která funguje v patogenezi TGCT jako dominantní signalizační dráha. Jde o signalizaci přes cytokinový receptor KIT, na který se naváže ligand pro tuto kinázu (*KITL/SCF*) a spustí signalizační kaskádu regulující proliferaci, migraci a přežívání hematopoetických buněk, melanocytů a germinálních buněk [39,40]. Somatické mutace a aberantní exprese genu *KIT* byly detekovány u mnoha nádorových onemocnění vč. testikulárních nádorů [41,42]. Amplifikace genomového úseku 4q12 obsahujícího *KIT* je obecně asociovaná se vznikem seminomů, naproti tomu delece v 12q22 jsou typické pro neseminomy [43]. Ve studiích zabývajících se používáním inhibitoru KIT signalizace (imatinibu) došlo k signifikantnímu snížení této signalizace u seminomů s overexprimovaným KIT receptorem [44]. Další možný mechanismus předpokládá vznik mutace v genu pro *KITL*, která způsobí změnu v interakci tohoto proteinu s p53, a tím i jeho zvýšenou expresi, jež podporuje proliferaci takto alterovaných buněk a jejich tumorogenicitu i v přítomnosti normálních hladin nemutovaného p53 [45]. Aktivační mutace *KITL/SCF* je charakterizovaná jako vedoucí událost při vzniku TGCT [46].

Z poznatků genome-wide association studies (GWAS) je patrné, že zhruba za 15 % genetické predispozice vzniku nádoru tohoto druhu jsou zodpovědné tzv. SNPs (single nucleotide polymorphisms) – jednonukleotidové polymorfismy či jednobázové mutace, které byly identifikovány v různých genových lokusech [47]. Byly identifikovány v genu již zmíněného *KITL/SCF* a dalších genech – v genu pro známý inhibitor apoptózy *BAK1*; v genu *DMRT1* zodpovědném za diferenciaci testikulárních buněk, *SPRY4*, který společně s *BAK1* ovlivňuje

signalizační dráhu *KIT/KITL*. Podle dalších genetických analýz byly zjištěny homozygotní delece v několika tumor-supresorových genech jako *RB1*, *NME*, *WT1*, *APC* a *CDKN2A*, bohužel tyto výsledky nebyly potvrzeny dalšími funkčními studiemi [36,48].

Jak z nejnovějších výsledků plyne, u TGCT pravděpodobně mnohem častěji než u jiných nádorů nastává ztráta genové informace jedné z rodičovských alel, která je následovaná duplikací genomového úseku pouze z druhé zbylé alely. Tato reciproká ztráta heterozygosity je u TGCT mnohem častější událostí než u jiných nádorů [49].

Typické molekulárně-genetické aberace u TGCT

Charakteristické vlastnosti a biologická povaha TGCT jsou podmíněné přítomností různých molekulárně-genetických aberací a změněnou buněčnou signalizací. Jak již bylo zmíněno, hlavní a pravděpodobně počáteční změnou vedoucí ke vzniku invazivního typu TGCT je zisk izochromozomu i(12p) s amplifikací genů zde lokalizovaných. Kromě genů zodpovědných za buněčnou proliferaci dochází i k aktivaci tzv. kmenových genů zodpovědných za pluripotenci buněk TGCT. V daném duplikovaném úseku genomu se nachází gen *NANOG*, jehož zvýšená exprese pravděpodobně vede i k zvýšení exprese dalších genů typických pro pluripotentní buňky – genů *SOX2* a *POU5F1/Oct4*. Takto alterované buňky pak dávají vznik nádorům, které jsou extrémně citlivé na léčbu cisplatinou. Dokládají to i studie poukazující na sníženou senzitivitu na léčbu cisplatinou po ztrátě markerů pluripotence, např. snížené expresi *POU5F1/Oct4* [50].

Zatímco nejčastěji mutovaným genem u lidských solidních nádorů je *TP53*, jehož mutovanost dosahuje 50 % napříč všemi druhy malignit, u testikulárních nádorů se uvádí jen asi 3% hladina mutovaného *TP53*. Mutace v genu *TP53* jsou tedy podle dosavadních studií u TGCT vzácné a častější u chemorezistentních nádorů, ačkoli není jasné, zda je tato mutace podstatná pro vznik chemorezistence [51]. U TGCT byla ale překvapivě zjištěna vysoká hladina nemutovaného p53 proteinu, která je patrně zodpovědná za

přednostní aktivaci apoptotických drah po expozici genotoxickými látkami, jako je cisplatina [52,53]. Tento jev je výsledkem změněné signalizace a/nebo metabolismu p53 v důsledku zvýšené potřeby kontroly poškození DNA v primordiálních germinálních buňkách – prekurzorech TGCT [54,55]. V současnosti se uvažuje i o možném zapojení mitogenem aktivované proteinkinázy 15 (MAPK15) v regulaci buněčné odpovědi TGCT na genotoxický stres. V recentně publikované studii byla zjištěna zvýšená hladina této kinázy u seminomů, embryonálních karcinomů (embryonal carcinoma – EC) a buněčných linií EC. Pravděpodobně tato zvýšená exprese MAPK15 chrání buňky před akumulací reaktivních radikálů (reactive oxygen species – ROS) a brání vzniku poškození DNA, které by přes dráhu aktivace p53 vedlo k zastavení buněčného cyklu a apoptóze [56].

Zmíněná extrémní senzitivita TGCT na léčbu cisplatinou není dosud přesněji objasněná. Zdá se, že buňky TGCT mají značně sníženou expresi genů účastnících se reparace DNA, což způsobuje jejich mimořádnou senzitivitu k látkám poškozujícím DNA [57]. K této teorii ale existují studie podporující spíše existenci polymorfizmů v genech účastnících se reparace DNA, např. v genu *XRCC1* [58]. Další možnou cestou je již zmíněná asociace mezi mutovaným genem *TP53* a vznikem rezistence u TGCT [52], toto ale nebylo potvrzeno dalšími pracemi, kdy přítomnost mutovaného p53 byla nízká a neprokázala se souvislost s rezistencí [59,60]. Známým faktem je vztah mezi vyšší diferenciací buněk a stoupající rezistencí k cisplatině. Z toho plyne i skutečnost, že ztráta genů zodpovědných za udržení pluripotence (*NANOG*, *POU5F1/Oct4*, *SOX2*) detekovatelných u nejcitlivějšího typu TGCT – seminomů, ústí ve zvýšenou rezistenci na cisplatinu [38]. Stejných výsledků bylo dosaženo i při umělém navození diferenciace vitaminem D, kdy docházelo ke snížení hladiny exprese genů zodpovědných za pluripotentní fenotyp, dále docházelo ke zvýšení rezistence na cisplatinu a zvýšení exprese proteinů regulujících buněčný cyklus (p21, p27) [61]. Z poznatků o expresi *POU5F1/Oct4*, hlavního faktoru ovlivňujícího pluripotenci,

je zřejmé, že funkce p53 není přímo ovlivněná tímto transkripčním faktorem. Zde se spíše uplatňuje mechanismus navození vyšší celkové citlivosti a extrémní pro-apoptotické odpovědi u buněk exprimujících *POU5F1/Oct4*, a to přes snížení hladiny exprese anti-apoptotických proteinů Noxa, Puma a Bim [62]. Při zkoumání anti-apoptotických proteinů nebyla nalezena zvýšená exprese žádného z členů Bcl-2 rodiny [63]. U TGCT byla opakovaně zjištěna zvýšená hladina intaktního p53 proteinu, významné změny v expresi byly ale nalezené u jiných faktorů, které jsou součástí p53 signální dráhy – p21 není u TGCT téměř exprimovaný a je jen velmi těžce detekovatelný, zato přímý inhibitor p53 onkogen MDM2 se zde nachází ve zvýšeném množství [64]. Tato vysoká exprese negativního regulátoru p53 může souviset s preferenční inaktivací dráhy vedoucí přes p53 u chemorezistentních TGCT [65].

S diferenciací buněk úzce souvisí i jejich stupeň metylace. U TGCT je zřejmá přímá souvislost mezi stupněm metylace a rezistence na cisplatinu. Nejlépe odpovídajícími nádory jsou seminomy, tvořené nediferencovanými buňkami s nejnižším stupněm metylace. Naproti tomu u nejvíce diferencovaných nese-minomových nádorů byl zjištěn vysoký stupeň metylace a rezistence na cisplatinu [66]. U nádorů rezistentních na terapii cisplatinou byla dále zkoumána přítomnost mikrosatelitů (krátké tandemové repetice (short tandem repeats – STR)) v osmi vybraných lokusech genomu, kdy se přítomnost těchto repetitivních vzorků a korelovala jak s mutací v genu *BRAF* (V600E), tak i s absencí proteinu hMLH1, který se účastní korekce párování bází (mismatch repair – MMR) [63]. Mutace v genu *BRAF* (V600E) byla zkoumána i v dalších pracích, kdy původní slibné výsledky ukazující na signifikantní korelaci mezi rezistencí na platinu a přítomností této aberace nebyly potvrzeny [67–69].

Další signalizační dráhou spojovanou s TGCT patogenezí je Nodal signalizace. Sekretorický protein Nodal je součástí TNF- β rodiny a účastní se buněčné diferenciace během časně embryoge-

neze. Signalizace přes Nodal molekulu probíhá pouze v přítomnosti receptorové molekuly Cripto. Přechodná aktivovaná signalizace přes Nodal/Cripto je nutná pro sebeobnovu u embryonálních kmenových buněk a pro udržení pluripotence, jejich stálá aberantní aktivace však vede ke vzniku mnoha druhů nádorů (prsu, kůže, střeva) [70]. U germinálních buněk se tato signalizace podílí na udržení pluripotence a brání jejich předčasnou diferenciaci, u buněk TGCT je pozorovaná zvýšená aktivace Nodal/Cripto, stejně tak i u GCNIS, což podporuje teorii prenatálního vzniku těchto nádorů, a předpokládá se, že tato aktivace je dostatečná pro iniciaci vzniku GCNIS [71]. Zkrácením Cripto proteinu fosfolipázou vznikne biologicky aktivní forma, která podporuje migraci endoteliálních buněk a aktivuje signalizaci přes tuto molekulu bez nutnosti přítomné Nodal signalizace, proto se detekce této zkrácené formy Cripto proteinu zkoumá jako slibný diagnostický marker u některých solidních tumorů [72–74].

Obecně je známo, že TGCT mají nejnížší frekvenci mutací ze všech dospělých nádorů. Jejich mutační frekvence je podobná jako u pediatrických malignit, u nichž je častá přítomnost fúzních transkriptů. Z tohoto důvodu je i u TGCT zkoumána přítomnost fúzních genů, které by mohly být zodpovědné za maligní transformaci. TGCT byly v poslední době zkoumány pomocí sekvenování nové generace na úrovni RNA. Ve své práci Hoff et al popsali existenci osmi fúzních transkriptů a využití jednoho alternativního promotoru [75]. Dva z těchto fúzních genů (*RCC1-ABHD12B*, *CLEC6A-CLES4D*) a využití alternativního promotoru ETV6 nebyly nalezeny u nemaligních vzorků ani v žádné jiné tkáni organismu, proto se předpokládá jejich možná role při vzniku TGCT.

Potenciální klinické využití molekulárně-genetických aberací

V současné době se v primární diagnostice a predikci průběhu onemocnění používají u TGCT pouze klinické a běžné laboratorní ukazatele. Kromě histologického typu a klinického rozsahu nádoru se pro monitorování rozsahu onemocnění a celkové odpovědi

na léčbu využívají sérové markery – sérový α -fetoprotein (AFP), lidský choriový gonadotropin β (hCG β) a laktát-dehydrogenáza (LDH). Zmíněné sérové ukazatele jsou zvýšené u 80 % neseminomů a u 20 % seminomů [76,77]. Tyto však nejsou vždy spolehlivé, obzvláště u nádorů tvořených seminomovou složkou a u embryonálních karcinomů. Z tohoto důvodu v současné době existuje snaha o nalezení a ustanovení nových prediktivních a prognostických markerů. Jednou z možností je stanovení hladiny mikroRNA v séru, což se z posledních výsledků zdá být slibným prediktivním faktorem pro stanovení přítomnosti TGCT, a to jak seminomového, tak neseminomového původu [78]. Další alternativou je sledování přítomnosti zkrácené formy proteinu Cripto [79]. Ve své podstatě se všechny dosud zmíněné geny, u nichž dochází k aberacím, mohou použít jako prediktivní/prognostické markery, otázkou zůstává jejich robustnost a spolehlivost. Velké naděje byly vkládány do detekce aberací v dráze PI3K-AKT, jejíž složky jsou mutované u mnoha typů nádorů. V recentní publikaci byly nalezeny mutace v genech *AKT1* a *PIK3CA*, které tvoří základní proteinové složky této signalizační dráhy, u 28 % nádorů rezistentních na cisplatinu [68,80]. Dalším možným kandidátem je gen *WT1*. U TGCT byla zjištěna signifikantně snížená exprese tohoto genu u neseminomů a ještě výrazněji u seminomů. Změna se týkala také zastoupení jednotlivých izoform *WT1*, kdy u TGCT docházelo k zvýšení exprese izoform postrádajících exon 5. Gen *WT1* byl také mutován u 50 % vyšetřených vzorků [60]. Mutace a zvýšená exprese v genech *NRAS*, *KRAS* byly dokumentovány u 10 % TGCT a mohou mít také prognostický význam [81,82].

Současná léčba TGCT spočívá v chemoterapii na bázi platinových derivátů. U rezistentních nádorů bylo v rámci studií zkoušeno několik cílených terapeutik působících na enzymatické a signální dráhy zapojené do progresu TGCT. Jedním z nich byl imatinib u nádorů s overexprimovaným KIT receptorem, kdy u jednotlivých pacientů došlo k remisi onemocnění, naproti tomu ve studiích zabývajících se skupinou pacientů s detekovatelnou expresí KIT receptoru ne-

došlo po použití imatinibu k prokazatelnému zlepšení stavu pacientů [83,84]. Další z drah, na kterou byla použita cílená léčba, je hyperaktivace dráhy mTOR u TGCT, ale ani u této studie nebylo dosaženo pozitivního výsledku [85,86]. Při použití sunitinibu, multikinázového inhibitoru, bylo dosaženo remise u myši, avšak výsledky u pacientů nebyly významné [87,88].

Závěr

Za téměř samozřejmé události podílející se na vzniku TGCT se považuje aktivace KIT/SCF dráhy, vznik amplifikovaného chromozomového úseku 12p a aneuploidie těchto nádorů. Na druhou stranu zde nejsou známy žádné somatické mutace vedoucí k iniciaci tumorigeneze, chemorezistence a progresu TGCT. TGCT nesou nejméně mutací ze všech známých nádorů dospělého věku. K zjištění dalších genetických predispozic se v posledních letech využívají metody sekvenování nové generace na exomové, transkriptomové i amplikonové úrovni, avšak kombinace několika genomových lokusů a předpokládaná souhra více faktorů zevního prostředí dosud brání charakterizaci specifických genetických aberací, které by mohly být použity k predikci vzniku TGCT, stratifikaci pacientů či jako struktura pro biologickou léčbu. Ačkoli jde o nádor nejlépe odpovídající na léčbu, existuje stále část pacientů, kteří vyvinou rezistenci na terapii a pro něž není jiná dostupná alternativa. Existuje i část pacientů, kteří trpí vedlejšími nežádoucími účinky po léčbě chemoterapií, jako jsou kardiovaskulární obtíže, snížená fertilita či sekundární malignita. Nalezení nové efektivní terapie pro pacienty v pokročilém stadiu onemocnění s rezistencí na platinu a také nových prognostických faktorů umožňujících lepší stratifikaci pacientů, a tudíž snížení chemoterapeutické zátěže u pacientů nepokročilých a prognosticky příznivých, patří mezi hlavní výzvy do nejbližší budoucnosti v oblasti managementu TGCT. Paradoxně, poměrně nízká incidence TGCT a jejich vysoká míra vyléčitelnosti bohužel nepřispívají k intenzivnějšímu studiu a objasnění všech principů uplatňujících se při vzniku TGCT a průběhu tohoto onemocnění.

Literatura

- Holmes L Jr, Escalante C, Garrison O et al. Testicular cancer incidence trends in the USA (1975–2004): plateau or shifting racial paradigm? *Public Health* 2008; 122(9): 862–872. doi: 10.1016/j.puhe.2007.10.010.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108.
- 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.
- Parkin DM, Iscovich J. Risk of cancer in migrants and their descendants in Israel: II. Carcinomas and germ-cell tumours. *Int J Cancer* 1997; 70(6): 654–660.
- Ekbom A, Richiardi L, Akre O et al. Age at immigration and duration of stay in relation to risk for testicular cancer among Finnish immigrants in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(16): 1238–1240.
- Montgomery SM, Granath F, Ehlin A et al. Germ-cell testicular cancer in offspring of Finnish immigrants to Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 280–282.
- McIntyre A, Gilbert D, Goddard N et al. Genes, chromosomes and the development of testicular germ cell tumors of adolescents and adults. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47(7): 547–557. doi: 10.1002/gcc.20562.
- Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(8): 1267–1280.
- Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 417–427. doi: 10.2147/CLEPS34430.
- Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* 2005; 18 (Suppl 2): 51–60.
- Díez-Torre A, Silván U, Díaz-Núñez M et al. The role of microenvironment in testicular germ cell tumors. *Cancer Biol Ther* 2010; 10(6): 529–536. doi: 10.4161/cbt.10.6.13227.
- Diamantopoulos N, Kortsaris A. Testicular germ cell tumors. *J BUON* 2010; 15(3): 421–434.
- Heimdal K, Olsson H, Tretli S et al. A segregation analysis of testicular cancer based on Norwegian and Swedish families. *Br J Cancer* 1997; 75(7): 1084–1087.
- Rapley EA, Crockford GP, Teare D et al. Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat Genet* 2000; 24(2): 197–200.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16(5): 972–978.
- Ewa Rajpert-De Meyts. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12(3): 303–323.
- Holl K, Lundin E, Surcel HM et al. Endogenous steroid hormone levels in early pregnancy and risk of testicular cancer in the offspring: a nested case-referent study. *Int J Cancer* 2009; 124(12): 2923–2928. doi: 10.1002/ijc.24312.
- Kristiansen W, Aschim EL, Andersen JM et al. Variations in testosterone pathway genes and susceptibility to testicular cancer in Norwegian men. *Int J Androl* 2012; 35(6): 819–827.
- Grassetti D, Giannandrea F, Paoli D et al. Androgen receptor polymorphisms and testicular cancer risk. *Andrology* 2015; 3(1): 27–33. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00252.x.
- Klatte T, de Martino M, Arensmeier K et al. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: a 25-year single center experience. *Int J Urol* 2008; 15(9): 821–826. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02107.x.
- Pamenter B, De Bono JS, Brown IL et al. Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre. *BJU Int* 2003; 92(1): 43–46.
- Ondruš D, Ondrušová M, Šťastná V. Bilateral germ-cell testicular cancer – long-term experience. *Klin Onkol* 2013; 26(6): 421–424. doi: 10.14735/amko2013421.

23. Hvarness T, Nielsen JE, Almstrup K. Phenotypic characterisation of immune cell infiltrates in testicular germ cell neoplasia. *J Reprod Immunol* 2013; 100(2): 135–145. doi: 10.1016/j.jri.2013.10.005.
24. Fijak M, Bhushan S, Meinhardt A. Immunoprivileged sites: the testis. *Methods Mol Biol* 2011; 677: 459–470. doi: 10.1007/978-1-60761-869-9_29.
25. Schmelz HU, Port M, Hauck EW et al. Apoptosis: a key effector mechanism of lymphocyte action in human non-seminomatous testicular carcinoma? *BJU Int* 2005; 96(1): 158–163. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05587.x.
26. Parker C, Milosevic M, Panzarella T et al. The prognostic significance of the tumour infiltrating lymphocyte count in stage I testicular seminoma managed by surveillance. *Eur J Cancer* 2002; 38(15): 2014–2019.
27. Grobholz R, Verbeke CS, Schlegel C et al. Expression of MAGE antigens and analysis of the inflammatory T-cell infiltrate in human seminoma. *Urol Res* 2000; 28(6): 398–403.
28. Bode PK, Thielken A, Brandt S et al. Cancer testis antigen expression in testicular germ cell tumorigenesis. *Mod Pathol* 2014; 27(6): 899–905. doi: 10.1038/modpathol.2013.183.
29. Cierna Z, Mego M, Miskovska V et al. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 2016; 27(2): 300–305. doi: 10.1093/annonc/mdv574.
30. Silván U, Arlucea J, Andrade R et al. Angiogenesis and vascular network of teratocarcinoma from embryonic stem cell transplant into seminiferous tubules. *Br J Cancer* 2009; 101(1): 64–70. doi: 10.1038/sj.bjc.6605125.
31. Boublíková L, Buchler T, Stary J et al. Molecular biology of testicular germ cell tumors: unique features awaiting clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89(3): 366–385. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.10.001.
32. Brabrand S, Johannessen B, Axcrona U et al. Exome sequencing of bilateral testicular germ cell tumors suggests independent development lineages. *Neoplasia* 2015; 17(2): 167–174. doi: 10.1016/j.neo.2014.12.005.
33. Looijenga LH, de Leeuw H, van Oorschot M et al. Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors. *Cancer Res* 2003; 63(22): 7674–7678.
34. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A et al. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 1987; 10(1): 19–28.
35. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H et al. Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl* 2011; 34(4 Pt 2): 234–251. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01157.x.
36. Skotheim RI, Lothe RA. The testicular germ cell tumour genome. *APMIS* 2003; 111(1): 136–150. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.11101181.x.
37. Houldsworth J, Reuter V, Bosl GJ et al. Aberrant expression of cyclin D2 is an early event in human male germ cell tumorigenesis. *Cell Growth Differ* 1997; 8(3): 293–299.
38. Korkola JE, Houldsworth J, Bosl GJ et al. Molecular events in germ cell tumours: linking chromosome-12 gain, acquisition of pluripotency and response to cisplatin. *BJU Int* 2009; 104(9 Pt B): 1334–1338. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08855.x.
39. Ashman LK. The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31(10): 1037–1051.
40. Runyan C, Schaible K, Molyneaux K et al. Steel factor controls midline cell death of primordial germ cells and is essential for their normal proliferation and migration. *Development* 2006; 133(24): 4861–4869. doi: 10.1242/dev.02688.
41. Rapley EA, Hockley S, Warren W et al. Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004; 90(12): 2397–2401. doi: 10.1038/sj.bjc.6601880.
42. Coffey J, Linger R, Pugh J et al. Somatic KIT mutations occur predominantly in seminoma germ cell tumors and are not predictive of bilateral disease: report of 220 tumors and review of literature. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47(1): 34–42. doi: 10.1002/gcc.20503.
43. Biermann K, Göke F, Nettersheim D et al. c-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma. *J Pathol* 2007; 213(3): 311–318. doi: 10.1002/path.2225.
44. Pedersini R, Vattani E, Mazzoleni G et al. Complete response after treatment with imatinib in pretreated disseminated testicular seminoma with overexpression of c-KIT. *Lancet Oncol* 2007; 8(11): 1039–1040. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70344-3.
45. Zeron-Medina J, Wang X, Repapi E et al. A polymorphic p53 response element in KIT ligand influences cancer risk and has undergone natural selection. *Cell* 2013; 155(2): 410–422. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.017.
46. Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(4): 278–288. doi: 10.1038/nrc3021.
47. Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour. *Int J Androl* 2011; 34(4 Pt 2): e86–e96. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01162.x.
48. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Current views on the pathogenesis of testicular germ cell tumours and perspectives for future research: highlights of the 5th Copenhagen Workshop on Carcinoma in situ and Cancer of the Testis. *APMIS* 2003; 111(1): 280–289.
49. Taylor-Weiner A, Zack T, O'Donnell E et al. Genomic evolution and chemoresistance in germ-cell tumours. *Nature* 2016; 540(7631): 114–118. doi: 10.1038/nature20596.
50. Mueller T, Mueller LP, Luetzkendorf J et al. Loss of Oct-3/4 expression in embryonal carcinoma cells is associated with induction of cisplatin resistance. *Tumour Biol* 2006; 27(2): 71–83. doi: 10.1159/000092324.
51. Lutzker SG. P53 tumour suppressor gene and germ cell neoplasia. *APMIS* 1998; 106(1): 85–89.
52. Houldsworth J, Xiao H, Murty VV et al. Human male germ cell tumor resistance to cisplatin is linked to TP53 gene mutation. *Oncogene* 1998; 16(18): 2345–2349. doi: 10.1038/sj.onc.1201770.
53. Bárteková J, Bártek J, Lukáš J et al. p53 protein alterations in human testicular cancer including pre-invasive intratubular germ-cell neoplasia. *Int J Cancer* 1991; 49(2): 196–202. doi: 10.1002/ijc.2910490209.
54. Riou G, Barrois M, Prost S et al. The p53 and mdm-2 genes in human testicular germ-cell tumors. *Mol Carcinog* 1995; 12(3): 124–131.
55. Peng HQ, Hogg D, Malkin D et al. Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer. *Cancer Res* 1993; 53(15): 3574–3578.
56. Rossi M, Colechia D, Ilardi G et al. MAPK15 upregulation promotes cell proliferation and prevents DNA damage in male germ cell tumors. *Oncotarget* 2016; 7(15): 20981–20998. doi: 10.18632/oncotarget.8044.
57. Masters JR, Köberle B. Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(7): 517–525. doi: 10.1038/nrc1120.
58. Tsuchiya N, Mishina M, Narita S et al. Association of XRCC1 gene polymorphisms with the susceptibility and chromosomal aberration of testicular germ cell tumors. *Int J Oncol* 2006; 28(5): 1217–1223.
59. Peng HQ, Hogg D, Malkin D et al. Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer. *Cancer Res* 1993; 53(15): 3574–3578.
60. Boublíková L, Bakardjieva-Mihaylova V, Skvarova Kramarzova K et al. Wilms tumor gene 1 (WT1), TP53, RAS/BRAF and KIT aberrations in testicular germ cell tumors. *Cancer Lett* 2016; 376(2): 367–376. doi: 10.1016/j.canlet.2016.04.016.
61. Jørgensen A, Blomberg Jensen M et al. Influence of vitamin D on cisplatin sensitivity in testicular germ cell cancer-derived cell lines and in a NTERa xenograft model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 238–246. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.10.008.
62. Gutekunst M, Mueller T, Weibacher A et al. Cisplatin hypersensitivity of testicular germ cell tumors is determined by high constitutive Noxa levels mediated by Oct-4. *Cancer Res* 2013; 73(5): 1460–1469. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2876.
63. Mayer F, Stoop H, Scheffer GL et al. Molecular determinants of treatment response in human germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9(2): 767–773.
64. Datta MW, Macri E, Signoretti S et al. Transition from in situ to invasive testicular germ cell neoplasia is associated with the loss of p21 and gain of mdm-2 expression. *Mod Pathol* 2003; 14(5): 437–442. doi: 10.1038/modpathol.3880331.
65. Koster R, Timmer-Bosscha H, Bischoff R et al. Disruption of the MDM2-p53 interaction strongly potentiates p53-dependent apoptosis in cisplatin-resistant human testicular carcinoma cells via the Fas/FasL pathway. *Cell Death Dis* 2011; 2: e148. doi: 10.1038/cddis.2011.33.
66. Wermann H, Stoop H, Gillis AJ et al. Global DNA methylation in fetal human germ cells and germ cell tumours: association with differentiation and cisplatin resistance. *J Pathol* 2010; 221(4): 433–442. doi: 10.1002/path.2725.
67. Honecker F, Wermann H, Mayer F et al. Microsatellite instability, mismatch repair deficiency, and BRAF mutation in treatment-resistant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27(13): 2129–2136. doi: 10.1200/JCO.2008.18.8623.
68. Feldman DR, Iyer G, Van Alstine L et al. Presence of somatic mutations within PIK3CA, AKT, RAS, and FGFR3 but not BRAF in cisplatin-resistant germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2014; 20(14): 3712–3720. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2868.
69. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008; 299(6): 672–684. doi: 10.1001/jama.299.6.672.
70. Bianco C, Strizzi L, Ebert A et al. Role of human cripto-1 in tumor angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(2): 132–141. doi: 10.1093/jnci/dji011.
71. Spiller CM, Bowles J, Koopman P. Nodal/Cripto signaling in fetal male germ cell development: implications for testicular germ cell tumors. *Int J Dev Biol* 2013; 57(2–4): 211–219. doi: 10.1387/ijdb.130028pk.
72. Watanabe K, Hamada S, Bianco C et al. Requirement of glycosylphosphatidylinositol anchor of Cripto-1 for trans activity as a Nodal co-receptor. *J Biol Chem* 2007; 282(49): 35772–35786. doi: 10.1074/jbc.M707351200.
73. Bianco C, Strizzi L, Mancino M et al. Identification of cripto-1 as a novel serologic marker for breast and colon cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(17): 5158–5164. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0274.
74. Pilgaard L, Mortensen JH, Henriksen M et al. Cripto-1 expression in glioblastoma multiforme. *Brain Pathol* 2014; 24(4): 360–370. doi: 10.1111/bpa.12131.
75. Hoff AM, Alagaratnam S, Zhao S et al. Identification of Novel Fusion Genes in Testicular Germ Cell Tumors. *Cancer Res* 2016; 76(1): 108–116. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1790.
76. Sturgeon CL, Duffy MJ, Stenman UH et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008; 54(12): e11–e79. doi: 10.1373/clinchem.2008.105601.
77. Salem M, Gilligan T. Serum tumor markers and their utilization in the management of germ-cell tumors in adult males. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(1): 1–4. doi: 10.1586/era.10.219.
78. van Agthoven T, Looijenga LH. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detec-

tion (ampTsmiR test). *Oncotarget* 2016. doi: 10.18632/oncotarget.10867.

79. Spiller CM, Gillis AJ, Burnet G et al. Cripto: Expression, epigenetic regulation and potential diagnostic use in testicular germ cell tumors. *Mol Oncol* 2016; 10(4): 526–537. doi: 10.1016/j.molonc.2015.11.003.

80. Beaver JA, Gustin JP, Yi KH et al. PIK3CA and AKT1 mutations have distinct effects on sensitivity to targeted pathway inhibitors in an isogenic luminal breast cancer model system. *Clin Cancer Res* 2013; 19(19): 5413–5422. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0884.

81. Sommerer F, Hengge UR, Markwarth A et al. Mutations of BRAF and RAS are rare events in germ cell tumours. *Int J Cancer* 2005; 113(2): 329–335. doi: 10.1002/ijc.20567.

82. Goddard NC, McIntyre A, Summersgill B et al. KIT and RAS signalling pathways in testicular germ cell tumours: new data and a review of the literature. *Int J Androl* 2007; 30(4): 337–348. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00769.x.

83. Pectasides D, Nikolaou M, Pectasides E et al. Complete response after imatinib mesylate administration in a patient with chemoresistant stage IV seminoma. *Anticancer Res* 2008; 28(4C): 2317–2320.

84. Einhorn LH, Brame MJ, Heinrich MC et al. Phase II study of imatinib mesylate in chemotherapy refractory germ cell tumors expressing KIT. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(1): 12–13. doi: 10.1097/01.coc.0000195086.47548.ef.

85. Castillo-Avila W, Piulats JM, Garcia Del Muro X et al. Sunitinib inhibits tumor growth and synergizes with cisplatin in orthotopic models of cisplatin-sensitive and cis-

platin-resistant human testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15(10): 3384–3395. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2170.

86. Mego M, Svetlovská D, Miskovská V et al. Phase II study of everolimus in refractory testicular germ cell tumors. *Urol Oncol* 2016; 34(3): 122. e17–e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.10.010.

87. Recková M, Mego M, Sycová-Mila Z et al. Sunitinib in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors. *Onkologie* 2012; 35(7–8): 455–456. doi: 10.1159/000341079.

88. Feldman DR, Patil S, Trinos MJ et al. Progression-free and overall survival in patients with relapsed/refractory germ cell tumors treated with single-agent chemotherapy: endpoints for clinical trial design. *Cancer* 2012; 118(4): 981–986. doi: 10.1002/cncr.26375.

Možnosti snížení radikality operací v axile a značení axilárních lymfatických uzlin v rámci terapie karcinomu prsu

Preoperative Axillary Lymph Node Marking in Patients with Breast Cancer

Dostálek L., Šašková P.

Gynekologicko-porodnická klinika, 1. LF a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Disekce axily (axillary dissection – AD) je součástí operační terapie karcinomu prsu a představuje z hlediska dlouhodobých negativních dopadů rizikovou operaci. V současnosti jsou diskutovány možnosti omezení radikality výkonů v této oblasti jak při nálezů nádorové infiltrace spádových lymfatických uzlin v rámci klinického stagingu, tak při záchytu uzlinové metastázy v sentinelové uzlině (sentinel lymph node – SLN) u pacientek, u kterých byly axilární uzliny v rámci klinického vyšetření negativní. Na důležitosti nabývají rovněž metody značení uzlin podezřelých z nádorového postižení, které jsou zachyceny v rámci předoperačního klinického stagingu. **Cíl:** V tomto souhrnném článku jsou analyzovány studie, které se zabývají možnostmi omezení radikality výkonů v axile. Jsou analyzovány výsledky tří skupin prací: Studie zabývající se nahrazením AD radioterapií při nálezů infiltrace SLN v situaci, kdy klinický staging infiltraci nezachytil; studie zabývající se možnostmi užití biopsie SLN u pacientek s infiltrovanými axilárními uzlinami, kterým byla podána neoadjuvantní chemoterapie; a studie zabývající se značením axilárních uzlin podezřelých z nádorové infiltrace (v rámci klinického stagingu) tak, aby mohly být po podání neoadjuvantní chemoterapie nalezeny a extirpovány. **Závěr:** V uvedených studiích bylo prokázáno, že je možné i při průkazu nádorového postižení SLN (v případě negativy klinického stagingu) u vybraných pacientek upustit od provedení AD. Dále bylo prokázáno, že přestože je provedení biopsie SLN u pacientek s infiltrovanými uzlinami, kterým byla podána neoadjuvantní chemoterapie, zatíženo vysokou falešnou negativitou, je možné při vhodném předoperačním značení falešnou negativitu detekce infiltrovaných uzlin snížit. Při implementaci těchto metod by proto bylo možné exaktněji definovat skupinu pacientek, u kterých došlo ke kompletní patologické remisi v axile po neoadjuvantní terapii.

Klíčová slova

karcinom prsu – axila – uzliny

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

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

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

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



MUDr. Lukáš Dostálek

Gynekologicko-porodnická klinika,
1. LF a VFN v Praze
Apolinářská 18
120 00 Praha 2
e-mail: lukas.dostalek@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 4. 2017

Přijato/Accepted: 2. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017420

Summary

Background: Axillary dissection (AD) is an integral part of the surgical staging of breast cancer. This operation can be source of major long term complications, e. g., lymphedema. Reducing the radicality of these operations has been the subject of many clinical trials, especially those addressing the metastatic infiltration of axillary lymph nodes uncovered either by clinical staging or by sentinel lymph node (SLN) biopsy (when the clinical staging was negative). Exact clinical (mainly ultrasonographic) staging and marking of the lymph nodes detected by staging plays a key role in deciding the optimum clinical regimen. **Purpose:** Three possibilities were tested in clinical trials: The possibility of replacing the AD by radiotherapy in the case of tumorous infiltration of SLN, when clinical staging was negative; the possibility of omitting AD (in patients with positive clinical axillary staging) and replacing it with SLN biopsy after neoadjuvant chemotherapy; and the possibility of marking lymph nodes in axilla that were suspected of infiltration at the time of clinical staging. **Results:** The studies showed clear evidence that avoiding AD was safe in oncology patients who showed infiltration of axillary SLN and negative clinical staging. Despite the high false negativity of using SLN biopsies in patients with a positive clinical staging after neoadjuvant chemotherapy, this false negativity could be reduced by using lymph node marking. By implementing these methods, it should be possible to define exactly the group of patients in whom complete pathological remission occurs after neoadjuvant chemotherapy.

Key words

breast neoplasms – axilla – lymph nodes

Úvod

Operační léčba karcinomu prsu je v poslední době prováděna trendem ústupu od radikálních výkonů, které mají za následek omezení kvality života operované pacientky. Zmíněný posun se týká rovněž operačních výkonů v axile. Určení stavu axilárních lymfatických uzlin je součástí operační terapie karcinomu prsu [1]. V případech klinicky negativních uzlin je možno operaci omezit pouze na biopsii sentinelové uzliny (sentinel lymph node – SLN). Naproti tomu, jsou-li uzliny klinicky postiženy, je nutné provést kompletní axilární staging v podobě disekce axily (axillary dissection – AD) [2,3]. V následujícím textu jsou předloženy studie, které naznačují možný další vývoj těchto doporučení. Ukazuje se, že klíčovou součástí postupu je klinický ultrazvukový axilární staging a vhodná metoda označení infiltrovaných uzlin k následné operaci.

Materiál a metody

Za účelem podání přehledu zmíněné problematiky byly zhodnoceny metodiky a závěry níže uvedených studií.

První dvě práce sledovaly možnosti další terapie při nálezů infiltrace SLN nádorovým procesem v situaci, kdy toto postižení nebylo zastíženo v rámci klinického vyšetření.

Studie Z0011

Studie Z0011 [4] zahrnuje pacientky s tumorem do 5 cm, klinicky nehmotnými axilárními uzlinami a potvrzenou

infiltrací SLN. Vyžadováno bylo provedení lumpektomie bez dosahu tumoru do okraje preparátu a následná radiotherapie prsu. Do studie nebyly zahrnuty pacientky s prokázanou infiltrací tří a více SLN a pacientky po neoadjuvantní terapii. Randomizace byla provedena až po operaci do dvou ramen:

1. skupina, kde byla provedena AD
2. skupina, kde nebyla indikována žádná další terapie zaměřená na axilu

Primárním cílem bylo porovnání celkového přežití (overall survival – OS), ale sekundárně bylo sledováno i přežití bez příznaků nemoci (disease free survival – DFS) – tedy jak recidivy lokoregionální – v axile a v prsu, tak recidivy vzdálené. Do studie bylo celkem zahrnuto 891 pacientek, které byly rovnoměrně randomizovány do zmíněných skupin. Celková míra 5letého přežití činila 91,8 vs. 92,5 %, u 82,2 vs. 83,9 % pacientek nebyl do 5 let zaznamenán výskyt recidivy. V primárním ani v sekundárním sledovaném cíli nebyl mezi skupinami prokázán signifikantní rozdíl.

AMAROS

Evropská studie AMAROS [5] zahrnuje pacientky s unifokálním nádorem do 3 cm a klinicky nepalpovatelnými lymfatickými uzlinami. Do studie nebyly zahrnuty pacientky po neoadjuvantní chemoterapii. Pacientky byly ještě před operací randomizovány do dvou skupin na základě postupu, který byl následně zvolen v případě nálezů nádorového postižení SLN:

1. skupina, kde byla provedena AD
2. skupina, kde byla axila ozářena

Do studie bylo celkem zahrnuto 4 823 pacientek z 34 center v 9 evropských zemích. U 1 425 pacientek byla prokázána nádorová infiltrace v SLN, u 681 pacientek indikována radiotherapie a u 744 byla provedena AD. Primárním cílem bylo sledování axilárních recidiv v 5letém období. Četnost těchto recidiv činila 1,19 % v rameni s radiotherapií a 0,43 % v rameni s AD. Plánované statistické vyhodnocení ohledně non-inferiority postupu nemohlo být provedeno vzhledem k malému počtu událostí. V závěru však autoři konstatují, že radiotherapie představuje dostatečné zajištění v případě zachytu infiltrované SLN. Ve skupině, kde byla provedena AD, byl signifikantně častěji popsán výskyt lymfedému horní končetiny na postižené straně.

Další tři studie se zabývaly možností provedení biopsie SLN i u pacientek s klinicky postiženými uzlinami po podání neoadjuvantní chemoterapie.

Studie Z1071

Studie Z1071 [6] zahrnuje pacientky s klinicky prokázaným nádorem cT0 až cT4, cN1 nebo cN2 a M0 – při klinické suspekci na nádorovou infiltraci uzliny byla vyžadována biptická verifikace. Zároveň všechny pacientky podstoupily neoadjuvantní chemoterapii. Při operaci byly identifikovány a extirpovány jako SLN ty, které byly nale-

zeny pomocí modré barvy či radionuklidu. Poté byla axila podrobena palpaci a palpačně suspektní uzliny byly rovněž označeny jako SLN. Následně byla dokončena AD. Jako infiltrované byly označeny uzliny s metastázou > 0,2 mm. Celkem 701 pacientek mělo klinicky palpovatelné uzliny, ať už cN1, či cN2, a z nich 687 následně podstoupilo zmíněnou operační léčbu. U 525 pacientek byly nalezeny alespoň 2 SLN a u 310 pacientek byla nalezena reziduální axilární infiltrace po neoadjuvanci (u zbytku bylo dosaženo kompletní patologické remise). U 39 z nich byla prokázána infiltrace v jiných uzlinách než SLN (a zároveň byly SLN bez nádorové infiltrace). To znamená, že falešná negativita metody činila 12,6 % (39/310). Toto číslo však platí pouze pro kohortu cN1 pacientek. Pacientky s cN2 byly analyzovány zvlášť – výsledek byl ale zkreslen malým počtem pacientek ve skupině.

Ve studii Boughey et al [7] byl znovu prozkoumán soubor studie Z1071 stran nalezení klipu v SLN po operaci. Uzliny, kde bylo vysloveno podezření na infiltraci před operací, musely být biopsicky verifikovány, vložení klipu do uzliny však nebylo podmínkou. Umístěn byl v 170 případech, ve 141 byl v preparátu po operaci nalezen a ve 107 případech byl nalezen v SLN. U 59 těchto pacientek byla po neoadjuvanci nalezena reziduální infiltrace v axile a z toho u 4 pacientek byla postižena jiná uzlina než SLN (s klipem). Falešná negativita metody tedy činila 6,8 % (4/59) vs. 19 % u případů, kdy byl klip nalezen až v materiálu z AD a ne v SLN. Pacientky, kde byla nalezena pouze jedna SLN, stejně jako pacientky s cN2 statutem, byly z analýzy pro studii Z1071 vyloučeny.

SENTINA

V německo-rakouské studii SENTINA [8] byly pacientky rozděleny do čtyř ramen. Ramena A a B se týkala pacientek s klinicky nepostiženými uzlinami (cN0). Před neoadjuvancí u nich byla provedena biopsie SLN, která byla buď bez postižení (rameno A), či infiltrovaná (rameno B). Po neoadjuvantní chemoterapii nebyla v rameni A provedena v axile žádná další operace a v rameni B byla

provedena opětovná identifikace SLN a následně AD. Ramena C a D se týkala pacientek s klinicky postiženými uzlinami (cN1). U nich byl po podání neoadjuvantní chemoterapie znovu klinicky zhodnocen stav axilárních uzlin. Podle něj byly rozděleny na rameno C (ycN0) a rameno D (ycN1). V rameni C byla provedena identifikace SLN s následnou AD a v rameni D pouze AD. Biopsická verifikace suspektních uzlin byla doporučena, nebyla však povinná. Byly stanoveny dva primární cíle:

1. Zjistit míru falešné negativity metody biopsie SLN u pacientek, u kterých byla původně axila klinicky postižena a byla podána neoadjuvantní chemoterapie (rameno C) – tedy podíl případů, kdy byla nalezena nádorová infiltrace v jiné uzlině než v SLN.
2. Porovnat úspěšnost detekce SLN před neoadjuvancí (ramena A a B) a po ní. Do studie bylo zahrnuto 1 737 pacientek, z nichž 1 022 bylo dohromady v ramenech A a B (cN0). Z 474 pacientek v rameni C mělo po provedení AD 226 alespoň jednu uzlinu infiltrovanou nádorem (ypN1). V této skupině mělo 32 pacientek SLN nepostiženou. Míra falešné negativity tedy činila 14,2 % (32/226). Rovněž byla prokázána signifikantně horší míra detekce SLN po neoadjuvanci než před ní (80,1 % v rameni C vs. 99,1 % v ramenech A a B).

Možnostmi značení uzlin v axile se zabývají následující studie.

Značení uzlin uhlíkem

Studie Choy et al [9] se zabývá možností značení uzlin pomocí tuše – ve Spojených státech byl použit registrovaný preparát SpotTM. Studie se zúčastnilo celkem 28 pacientek. Pomocí ultrazvuku či palpce byly vytipovány suspektní uzliny, ze kterých byla odebrána biopsie. Poté byl do uzliny aplikován zmíněný preparát s uhlíkem. Aplikováno bylo 0,1–0,5 ml preparátu do kortexu uzliny a zároveň do přilehlé pojivové tkáně. Uhlík byl do uzliny aplikován bez ohledu na přítomnost později prokázané nádorové infiltrace. Následně byly pacientky rozděleny do dvou skupin – 1. kohorta, kde byla provedena nejprve operace, a 2. kohorta, kde byla nejprve podána

neoadjuvantní chemoterapie. V 1. skupině činil časový interval od označení k operaci průměrně 22,9 dne (rozpětí 1–62) a ve 2. skupině 130 dní (rozpětí 74–211). Peroperačně byla uhlíkem označená uzlina nalezena v 15 ze 16 případů v 1. skupině a u všech pacientek ve 2. skupině. Ve všech případech (i ve skupině po neoadjuvantní chemoterapii) byla provedena biopsie SLN a v indikovaných případech byla doplněna AD. Ve 27 z 28 případů byla označená uzlina zároveň SLN.

Značení uzlin drátkem

Studie Plechy et al [10] zkoumala možnost označení uzliny v axile drátkem. Použit byl konkrétně 20cm GHIATAS Beaded Breast Localization Wire (C.R. Bard, Inc.). Studie se zúčastnilo celkem 107 pacientek, kterým byl v okamžiku biopsie do uzliny vložen klip. Po případném absolvování neoadjuvantní chemoterapie byly u 73 pacientek uzliny s klipem označeny zmíněným drátkem. Perioperačně byla uzlina s klipem nalezena v 71 případech – signifikantně častěji než ve skupině, kde drátek použit nebyl (27 ze 34).

Studie z MD Anderson a cílená disekce axily (TAD)

Ve studii provedené v MD Anderson [11] byla v rámci klinického stagingu odebrána ze suspektních uzlin biopsie a následně byl do nich vložen klip. Studie zkoumala efektivitu nalezení infiltrovaných uzlin pomocí 1. porovnání přítomnosti nádorového postižení uzliny s klipem se zbytkem materiálu z AD, 2. užití biopsie SLN a 3. aplikace zrn radioaktivního jódu 125, která byla k uzlině s klipem umístěna 1–5 dní před operací. Do studie bylo zahrnuto 208 pacientek s biopsicky verifikovaným postižením uzlin. Před neoadjuvantní chemoterapií byl do biopsovaných uzlin vložen klip. AD byla provedena u 191 pacientek a u 120 z nich byly v preparátu nalezeny infiltrované uzliny (pN1). V pěti případech byly nalezeny metastázy v uzlinách bez klipu a zároveň byla uzlina s klipem negativní. Falešná negativita tohoto postupu (exstirpace klipem označených uzlin) činila 4,2 % (5/120).

Celkem 118 pacientek podstoupilo před provedením exenterace axily biop-

sii SLN. U 69 z nich byla identifikována alespoň jedna SLN a zároveň byly nalezeny metastázy v preparátu z AD. V 7 případech byla SLN negativní. Falešná negativita postupu (podíl případů, kdy byla infiltrována jiná uzlina než SLN) činila 10,1 % (7/69). Z těchto 7 případů byl v „neodhalené“ uzlině v 6 případech klip. Falešná negativita (odstranění SLN a klipem označených uzlin) klesla na 1,4 % (1/69).

Celkem 96 patientek podstoupilo cílenou disekci axily (targeted axillary dissection – TAD), kdy bylo ke klipu před operací vloženo zrno radioaktivního jódu 125. Takto označené uzliny byly cíleně odstraněny zároveň s odstraněním SLN. Z nich byla u 85 provedena AD a v 50 případech byla nalezena v uzlinách reziduální infiltrace po neoadjuvantní chemoterapii. V této skupině byly u jedné pacientky uzliny se zrnem i SLN negativní. Falešná negativita činila 2 % (1/50).

MARI

Holandská studie MARI [12,13] se rovněž zabývala užitím zrn jódu 125, který byl ovšem do postižených uzlin zaveden již před neoadjuvantní chemoterapií. Do studie se zapojilo 103 patientek, u kterých byla biopsicky ověřena nádorová infiltrace axily. Před neoadjuvantní terapií bylo do infiltrovaných uzlin vloženo zrno radioaktivního jódu 125. Zrno zůstalo *in situ* v průměru 17 týdnů (rozmezí 9–31). Po neoadjuvantní chemoterapii byly v rámci operace v axile identifikovány a exstirpovány jódem označené uzliny a poté byla dokončena AD. Celá procedura byla dokončena u 100 patientek. Označená uzlina byla nalezena v 97 případech. U 95 z nich byla provedena AD. V 70 případech byly zachyceny v preparátu infiltrované uzliny, z toho v 5 případech byla označená uzlina negativní. Falešná negativita činila 7 % (5/70).

Diskuze

Výskyt vážných pooperačních komplikací po provedení chirurgického axilárního stagingu představovaného v minulosti vždy provedením AD (lymfedém, omezení hybnosti horní končetiny, parestezie aj.) výrazně poklesl se zavedením biopsie SLN. Konkrétně výskyt objek-

tivně měřitelného lymfedému kolísá po biopsii SLN mezi 1 a 6 % a po TAD mezi 7 a 37 % [14]. Důvodem vzniku této komplikace i po biopsii SLN může být skutečnost, že lymfatické kolektory horní končetiny mohou v některých případech ústít do axily a být tak porušeny i při konzervativním výkonu v této oblasti [15]. Nejrizikovější skupinou pro vznik takových komplikací zůstávají pacientky, které podstoupí AD a následně radioterapii této oblasti. Fleissig et al v prospektivní studii z roku 2005 při 18měsíčním sledování prokázal signifikantně horší kvalitu života u patientek, jež prodělaly AD, oproti těm, kde byla provedena pouze biopsie SLN [16]. Toto bylo potvrzeno i ve zmíněné studii AMAROS, která prokázala signifikantně vyšší incidenci lymfedému po AD než při samotném ozáření [5]. Bylo prokázáno, že u patientek, jejichž axilární uzliny jsou klinicky negativní a které mají SLN při následné operaci nepostiženou, se OS neliší oproti těm, které podstoupily AD [17]. Pokud tedy uzliny před operací nejsou postiženy (cN0), je možné AD nahradit biopsií SLN.

V posledních letech byly zkoumány možnosti omezení indikací k AD u vybraných patientek i v případě prokázané infiltrace SLN. Úskalím tohoto přístupu může být obava z rizika vzniku recidivy i ze snížení délky OS, pokud by byly infiltrované uzliny ponechány *in situ*.

Výše zmíněné studie Z0011 a AMAROS se zabývaly možnostmi další terapie při nálezů infiltrované SLN u patientek, které neměly uzliny postižené v rámci klinického stagingu (cN0). Proti tradičnímu provedení AD stavěla studie AMAROS iradiaci axily a studie Z0011 žádnou další terapii v axile. Zde ovšem bylo počítáno s implementací radio terapie prsu vzhledem k nutnosti provedení prs šetrčího výkonu. Studie neprokázaly signifikantní rozdíl mezi rameny (pro definici primárních a sekundárních cílů viz výše) a potvrdily onkologickou bezpečnost nahrazení AD výše uvedenými postupy (ve studii AMAROS komplikovalo statistické vyhodnocení malé množství axilárních recidiv – blíže viz výše). Tyto výsledky již byly zohledněny v aktuální verzi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3] i německých S3 směrnic [2].

Podle doporučení NCCN je při zachytu metastaticky postižené SLN (při původně klinicky nepostižených uzlinách) dalším postupem neprovedení AD. Podmínkou je tumor T1-2, max. 2 infiltrované SLN (metastáza > 0,2 mm), nepodání neoadjuvantní chemoterapie a prs šetrčí výkon. Německé S3 směrnice tuto možnost rovněž nabízejí. Ve studii AMAROS mělo ve větvi, kdy byla AD provedena, 33 % patientek postiženou alespoň jednu další uzlinu. Lze předpokládat, že i ve druhé větvi byl počet infiltrovaných uzlin podobný – tyto byly s ohledem na výše zmíněný design studie ponechány *in situ* a axila byla ozářena.

Pokud je v rámci klinického stagingu vysloveno podezření na infiltraci axilárních uzlin (a je případně ověřeno biopsií), je v současnosti ve většině případů podána neoadjuvantní chemoterapie a poté indikována AD. Bylo přitom prokázáno, že u 40–75 % patientek dochází v axile po neoadjuvanci ke kompletní patologické remisi [18–20]. S ohledem na takto vysoký podíl těchto případů se logicky nabízí možnost použít postup biopsie SLN i u cN1 patientek po neoadjuvantní chemoterapii. Touto problematikou se zabývaly výše zmíněné studie Z1071 a SENTINA. Důležitou otázkou představuje míra falešné negativity (tedy podíl případů, kdy není infiltrovaná SLN, ale je nalezena infiltrace v jiné uzlině v axile), která může být při použití této metody tolerována. Na základě metaanalýzy studií, které hodnotily parametry užití biopsie SLN u patientek po chemoterapii a cN0 onemocnění, byla přijatelná míra falešné negativity stanovena na 10 % [21]. Všechny tři zmíněné studie [6,8,11], které se zabývaly touto problematikou, však vykazovaly falešnou negativitu vyšší. Bylo tedy konstatováno, že AD není možné u patientek s klinicky postiženými uzlinami (cN1) po podané neoadjuvantní chemoterapii nahradit biopsií SLN. Jako důvod se udává alterace lymfatické drenáže v souvislosti s regresí nádorové tkáně v SLN.

Falešnou negativitu se ale podařilo snížit, pokud byly se SLN zároveň exstirpovány i biopsicky verifikované tumory infiltrované uzliny, které byly před podáním neoadjuvantní chemoterapie označeny (např. klipem). Falešná nega-

tivita metody (tedy že při negativitě uzliny s klipem a SLN byla nalezena infiltrace v uzlině v preparátu z AD) činila ve studii z MD Anderson 4,2 % [11] a ve studii Boughey et al 6,8 % [7]. Možnosti dalšího značení uzlin s klipem jsou rozbrány níže.

Cílená exstirpace uzlin identifikovaných jako infiltrované v rámci klinického stagingu (TAD) či pouze jedné jako markeru odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii místo kompletní AD by umožnila definovat skupinu pacientek, u nichž došlo ke kompletní patologické remisi v axile, a rovněž by umožnila vyhnout se nepříznivé kombinaci radikální operace a následné radioterapie axily.

K tomu, aby provedení TAD bylo efektivní a bezpečné, je nezbytné splnit dvě podmínky – 1. bezpečná ultrazvuková identifikace suspektních nebo metastaticky postižených uzlin (a jejich případná bioptická verifikace) a 2. spolehlivé označení této uzliny vhodnou metodou, která ji umožní identifikovat i po ukončení neoadjuvantní chemoterapie.

Parametry úspěšnosti nalezení suspektních uzlin pomocí ultrazvuku souvisejí zejména se sonografickými kritérii positivity. Alvarez et al [22] uvádí v metaanalýze, že pokud byla jako kritérium užitá velikost uzliny, činila senzitivita 48,8–87,1 % a specifita 55,6–97,3 %, pokud byla jako kritérium užitá morfologie uzliny, činila senzitivita 26,4–75,9 % a specifita 88,4–98,1 %. Kromě sonomorfologických ukazatelů ovlivňuje přesnost ultrazvukového stagingu i velikost nádoru v prsu [23], počet postižených uzlin [24,25] či histotyp nádoru [26].

Biopované suspektní uzliny bývají na některých pracovištích ve Spojených státech označeny klipy, jejichž odstranění má být po AD verifikováno [10]. Problémem zůstává intraoperační nalezení klipu ukrytého v uzlině. Níže jsou proto rozbrány metody, které umožňují označenou uzlinu peroperačně nalézt.

Výhodou značení uhlíkem je nízká cena metody a skutečnost, že označení přechází časový úsek nutný k podání chemoterapie. Nevýhodou může být možnost „rozlití“ barvy do měkkých tkání axily a následného obtížného hledání

konkrétní uzliny. Za tímto účelem bylo zkoumáno optimální množství tuše, které má být použito [9].

Drátek zavedený do uzliny pod UZ kontrolou musí být aplikován těsně před operací, což s sebou přináší nutnost dvojí punkce uzliny (nejprve klip před neoadjuvantní chemoterapií a poté drátek). Metoda je rovněž spojená s určitým diskomfortem plynoucím z aplikace několika vodičů do axily.

Další zmíněnou formou značení je užití zrn jódu 125. Tento izotop je γ zářičem, což přináší výhodu možnosti užití γ sondy, kterou v současnosti disponuje naprostá většina pracovišť zabývajících se operativou karcinomů prsu. Tato zrna jsou primárně užívána k permanentní brachyterapii karcinomu prostaty, ale je možno je použít i např. k označení nehmavných tumorů prsu [27]. Jedna z prvních zmínek o použití této metody u axilárních uzlin byla studie z MD Anderson (studie o možnostech proveditelnosti – A Prospective Feasibility Trial) shrnující poznatky z uplatnění této metody u 12 pacientek [28]. Metoda byla kombinována se zavedením drátku. Postup se ukázal jako použitelný a zároveň bylo prokázáno, že zrna radioaktivního jódu neinterferují s možností nalezení SLN.

Na zmíněnou práci navázala robustnější výše zmíněná studie, která již v jednom ze svých ramen zkoumala přímo TAD [11]. Falešná negativita této metody (tedy podíl případů, kdy byla nalezena nádorová infiltrace v uzlině, která nebyla ani označena radioaktivním zrnem ani identifikována jako SLN) činila pouze 2 %. Hlavní nevýhoda plynula z legislativy ve Spojených státech, kdy nebylo možno radioaktivní zrno ponechat v uzlině po dobu potřebnou k podání neoadjuvance.

Tento nedostatek odstranila holandská studie MARI, kdy byla zrna jódu do uzlin zavedena již před neoadjuvantní chemoterapií a zůstala v nich až 31 týdnů. Falešná negativita (tedy podíl případů, kdy byla nalezena infiltrace v jiné než označené uzlině – metoda nebyla kombinována s biopsií SLN) činila 7 %, což je rovněž méně než zmíněných 10 %. Studie se však ve výsledku potýkala se třemi problémy:

1. Všechny potenciálně patologické uzliny byly nejprve biopticky ověřeny a radioaktivní zrno do nich bylo vloženo až ve druhé době. Tento postup s sebou přinesl riziko zavedení zrna do jiné uzliny než té, která byla biopována.
2. Možnost zavedení zrna mimo uzlinu, což znemožnilo následnou exstirpaci uzliny. Zde byly kladeny určité nároky na šikovnost a erudici pracovníka, který zrna aplikoval.
3. Legislativní komplikace spojené s manipulací se zářičem. Navzdory zmíněným úskalím byla metoda popsána jako jednoduchá a efektivní.

Závěr

Snížení radicality operačních zákroků prováděných v axile u pacientek s karcinomem prsu je možností, jak snížit výskyt pooperačních komplikací a zvýšit kvalitu života operovaných pacientek. Vždy je ovšem třeba vzít v úvahu zachování požadované onkologické bezpečnosti.

Omezení nutnosti provedení AD v případě zachytu infiltrované SLN poté, co klinický staging neodhalil postižení axily tumorem (cN0), je v současnosti implementováno do řady doporučených postupů [2,3].

Situace ohledně úpravy axilárního stagingu po neoadjuvantní chemoterapii v případě klinicky prokázané infiltrace axilárních uzlin (cN1) je složitější. Kombinace přijatelné senzitivity ultrazvuku a volby vhodné metody označení postižených uzlin dává naději na dosažení vysoké spolehlivosti určení stavu axilárních uzlin mezi jednotlivými kroky léčebného postupu. Metoda TAD by mohla vést jednak k omezení kombinace aktinoterapie a radikální operace v axile a jednak k exaktnímu definování skupiny pacientek, u kterých došlo v axile po neoadjuvanci ke kompletní patologické remisi.

Z běžících studií zabývajících se problematikou pacientek, u kterých byla v rámci klinického stagingu zachycena postižená uzlina, zmíním následující dvě:

NSABP-51/RTOG 1304 – studie zahrnující pacientky, u kterých bylo biopticky potvrzeno postižení axilárních uzlin (cN1), byla jim podána neoadju-

vanční chemoterapie a v preparátu z AD či biopsie SLN (obě metody jsou povoleny) nebyla zastižena nádorová infiltrace (kompletní patologická remise). Budou randomizovány do ramen, kdy bude, či nebude indikována radioterapie axily. Cíle budou představovat délka OS a četnost recidiv.

ALLIANCE trial A1120 – studie rovněž zahrnující pacientky, u kterých bylo biopsicky potvrzeno postižení axilárních uzlin (cN1), byla jim podána neoadjuvantní chemoterapie, provedena biopsie SLN a v preparátu zastižena nádorová infiltrace (nedošlo tedy ke kompletní patologické remisi). Cílem je porovnat četnost lokoregionálních recidiv a OS mezi rameny, v nichž bude doplněna AD s radioterapií axily či pouze radioterapie axily. Rovněž bude sledována incidence pooperačního lymfedému, kdy je očekávána vyšší četnost této komplikace v souvislosti s kombinací radioterapie a radikální operace.

Je tedy patrné, že budoucím trendem bude individualizace léčebného postupu, a to i v oblasti operativy v axile.

Literatura

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 23(30): 7703–7720. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001.
2. Rauh C, Matthias W. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik 2013; Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [online]. Available from: http://leitlinien-programm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf.
3. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R et al. Breast cancer, version 1.2016 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 13(12): 1475–1485.
4. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; 305(6): 569–575. doi: 10.1001/jama.2011.90.
5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303–1310. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
6. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACO-SOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013; 310(14): 1455–1461. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
7. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACO-SOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263(4): 802–807. doi: 10.1097/SLA.0000000000001375.
8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncology* 2013; 14(7): 609–618. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
9. Choy N, Lipson J, Porter C et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2): 377–382. doi: 10.1245/s10434-014-4034-6.
10. Plecha D, Bai S, Patterson H et al. Improving the accuracy of axillary lymph node surgery in breast cancer with ultrasound-guided wire localization of biopsy proven metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(13): 4241–4246. doi: 10.1245/s10434-015-4527-y.
11. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1072–1078. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
12. Donker M, Straver ME, Wesseling J et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARL procedure. *Ann Surg* 2015; 261(2): 378–382. doi: 10.1097/SLA.0000000000000558.
13. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARL procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97(8): 1226–1231. doi: 10.1002/bjs.7073.
14. Vrtělová P, Coufal O, Fait V et al. Lymphoedema Following Regional Lymph Node Surgery for Breast Cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 34–34. doi: 10.14735/amko201734.
15. Pavlista D, Eliska O. Relationship between the lymphatic drainage of the breast and the upper extremity: a postmortem study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(11): 3410–3415. doi: 10.1245/s10434-012-2363-x.
16. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2006; 95(3): 279–293. doi: 10.1007/s10549-005-9025-7.
17. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 927–933. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
18. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116(12): 2884–2889. doi: 10.1002/cncr.25152.
19. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2483–2493. doi: 10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
20. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230(1): 72–78.
21. Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *B J Surg* 2006; 93(5): 539–546. doi: 10.1002/bjs.5209.
22. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186(5): 1342–1348. doi: 10.2214/AJR.05.0936.
23. Lee B, Lim AK, Krell J et al. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(3): W314–W320. doi: 10.2214/AJR.12.9032.
24. Abe H, Schacht D, Sennett CA et al. Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(3): 696–702. doi: 10.2214/AJR.12.9036.
25. Schipper RJ, van Roozendaal LM, de Vries B et al. Axillary ultrasound for preoperative nodal staging in breast cancer patients: is it of added value? *The Breast* 2013; 22(6): 1108–1113. doi: 10.1016/j.breast.2013.09.002.
26. Neal CH, Daly CP, Nees AV et al. Can Preoperative Axillary US Help Exclude N2 and N3 Metastatic Breast Cancer? *Radiology* 2010; 257(2): 335–341. doi: 10.1148/radiol.10100296.
27. McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA et al. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(11): 3096–3101. doi: 10.1245/s10434-011-1910-1.
28. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg* 2015; 150(2): 137–143. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1086.

Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) jako podpůrný fytoterapeutický prostředek v onkologii

Milk Thistle (*Silybum Marianum*) as a Supportive Phytotherapeutic Agent in Oncology

Frassová Z., Rudá-Kučerová J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) je rostlina, jejíž použití v medicíně má dlouholetou tradici, zejména v léčbě jaterních nemocí, kde se používá v rámci medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine – EBM) i dnes. Její hlavní účinnou složkou je komplex flavonolignanů, známý jako silymarin. Silymarin se klinicky používá jako hepatoprotektivum, ale jeho potenciální účinky v léčbě onkologických onemocnění se v současné době dostávají do centra pozornosti. **Cíl:** Cílem této přehledové práce je poskytnout komplexní informace o potenciálních léčebných účincích ostropestřce u onkologických pacientů a přiblížit možné indikace k jeho podání jako podpůrné terapie buď ke zvládnutí nádorového onemocnění, nebo jako prostředek ke zmírnění nežádoucích účinků onkologické léčby. Důraz byl přitom kladen nejen na průkaz účinků, ale zejména na bezpečnost jeho užívání stran nežádoucích účinků a interakcí s onkologickou léčbou. Studie, které jsou k dispozici, poskytují především výsledky z *in vitro* studií a experimentů na zvířatech, ale stoupá počet klinických studií u onkologických pacientů. **Závěr:** Na základě výsledků těchto studií lze konstatovat, že užívání ostropestřce, případně přímo silymarinu může být pro pacienty přínosné, především při zvládání nežádoucích účinků protinádorových chemoterapeutik. Důkazy z klinických studií ukazují prospěšnost užívání silymarinu zejména v souvislosti s hepatotoxicitou a poškozením kůže a sliznic po radioterapii při dávkovém rozmezí 160–600 mg denně.

Klíčová slova

fyto terapie – interakce bylin a léků – rakovina – škodlivé účinky – ostropestřec mariánský – *Silybum marianum*

Summary

Background: Milk thistle (*Silybum marianum*) has been traditionally used in medicine, particularly in the treatment of liver diseases. Today, it is used for the same purpose in evidence-based medicine (EBM). Its main active ingredient is a complex of flavonolignans, known as silymarin. Silymarin is used as a hepatoprotective agent, but its potential therapeutic use in oncology patients has drawn attention only recently. **Purpose:** The aim of this review is to provide comprehensive information on the potential therapeutic effects of milk thistle in oncology patients and potential indications for its use as a supportive therapy either as an anticarcinogenic agent or as an agent that attenuates the side effects of oncological treatments. Evidence of its effects and its safety, and possible interactions with other cancer treatments are emphasized. Available findings are supported mainly by *in vitro* studies and the results of animal research, but the number of clinical trials in oncology patients is increasing. Based on the results of these studies, milk thistle or silymarin could be beneficial in oncology patients, especially for the treatment of the side effects of anticancer chemotherapeutics. Evidence from clinical studies shows that it has mainly beneficial effects in hepatotoxicity and radiotherapy-induced skin and mucosa damage at dosages of 160–600 mg daily.

Key words

phytotherapy – drug-herb interactions – cancer – adverse effects – milk thistle – *Silybum marianum*

Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Experimentální a translační farmakologický výzkum a vývoj“ číslo MU-NI/A/1063/2016 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2017.

This publication was written at Masaryk University as part of the project „Experimental and translational pharmacological research and development“, number MUNI/A/1063/2016 with the support of the Specific University Research Grant, as provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the year 2017.

Autorky 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.



PharmDr. Jana Rudá-Kučerová, Ph.D.
Farmakologický ústav
LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: jkucer@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 6. 2017

Přijato/Accepted: 18. 9. 2017

doi: 10.14735/amko2017426

Úvod

Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) je rostlina z čeledi hvězdnicovitých (Asteraceae). Původně roste ve Středomoří, v Malé a Přední Asii, na Kanárských ostrovech, ale zdomácněl i u nás. Jeho použití v léčitelství sahá až do období antického Řecka. Je zmiňován v pětistílném svazku o bylinných léčivech od Dioscorida jako lék při uštknutí hadem. Později ve středověku se začal používat při léčbě onemocnění jater. Hlavní účinnou látkou ostropestřce je silymarin, který se nachází v plodech. Český lékopis 2017 uvádí dvě oficiální drogy – *Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum* a *Silybi mariani fructus*. Silymarin je komplex flavonolignanů, ze kterých nejdůležitější je silibinin, ale i silydianin a silykristin. Kromě 65–85 % flavonolignanů, malého množství flavonoidů, obsahuje i 20–35 % mastných kyselin a polyfenoly [1].

V současnosti je jeho užívání ve formě registrovaných léčiv i doplňků stravy poměrně časté. V případě doplňků stravy však zůstává otázkou efektivita i bezpečnost těchto preparátů, např. kvůli vysokému obsahu mykotoxinů, které byly v takových přípravcích objeveny [2]. Registrovaná léčiva obsahující extrakt standardizovaný na obsah silymarinu se předepisují při léčbě jaterních onemocnění, např. chronické perzistující a aktivní hepatitidy, jaterní cirhózy, toxicko-metabolických lézí jater (steatóza jaterní, lékové poškození, otrava hepatotoxickými látkami) apod. [3]. Dávka silymarinu v dostupných přípravcích je 50–150 mg.

K dispozici je i preparát pro intravenózní podání obsahující přímo silibinin, který je doporučen při akutní intoxikaci houbou *Amanita phalloides* (muchomůrka zelená). V tomto případě je doporučena dávka 20 mg/kg hmotnosti pacienta [4]. Používá se také jako tzv. orphan drug pro prevenci návratu hepatitidy typu C po transplantaci jater [5].

Základní farmakologické vlastnosti silymarinu

Mechanismus účinku silymarinu spočívá zejména v jeho silném antioxidačním působení prostřednictvím kontroly exprese a aktivity antioxidačních systémů, jako jsou enzymy superoxid dismutáza, kataláza,

glutathion peroxidáza a glutathion reduktáza. Silymarin působí i na neenzymatické antioxidační systémy, zvyšuje hladiny α -tokoferolu, β -karotenu a askorbátu. Prokázáno bylo snížení peroxidace lipidů, což je děj, při kterém dochází k poškození buněčných membrán volnými radikály. Silymarin inhibuje tvorbu tumor nekrotizujícího faktoru α , leukotrienů a ve vyšších dávkách i prostaglandinů a dalších prozánětlivých látek. Možným vysvětlením jeho protizánětlivého účinku je inhibice nukleárního faktoru κ B (NF- κ B). Jedná se o transkripční faktor, který se podílí na zánětlivých procesech a na růstu, diferenciaci a přežívání buněk. Uvedené mechanismy účinku silymarinu jsou zodpovědné za jeho hepatoprotektivní účinek, protože poškození jater působením toxinů je obecně podmíněno dvěma ději. Prvním je deplece glutathionu v hepatocytech a tím jejich vyšší citlivost na oxidační stres a druhým je uvolnění prozánětlivých cytokinů [1]. Laboratorně bylo také prokázáno, že silymarin stabilizuje membrány jaterních buněk a zabraňuje tak průniku toxických látek intracelulárně a zároveň podporuje eliminaci toxinů z buněk. Silymarin dále ovlivňuje obě fáze detoxikačních reakcí, podporuje regeneraci jaterních buněk pomocí stimulace syntézy DNA prekurzorů a enzymů [6].

Silymarin se podává *per os* a vykazuje vysoký efekt prvního průchodu játry. Koncentrace silymarinu v jaterním parenchymu je výhodou pro jeho hepatoprotektivní účinek, ale jeho nízká systémová dostupnost komplikuje dosažení terapeutických dávek v ostatních tkáních. Řešením je podávání silymarinu v komplexu s fosfatidylcholinem, který jeho systémovou dostupnost významně zlepšuje, pravděpodobně díky zvýšení absorpce v gastrointestinálním traktu [7]. Silymarin je obecně považován za bezpečný, a to i pro těhotné ženy. Z nežádoucích účinků (NÚ) je udáván zejména mírný laxativní účinek, žaludeční obtíže a mírné alergické reakce [3].

Protinádorové účinky silymarinu prokázané v preklinických studiích

Důkazy přímého protinádorového efektu silymarinu jsou popsány zejména na úrovni *in vitro* a *in vivo* preklinických

studií. Zkoumá se v nich působení silymarinu přímo na nádorovou tkáň, popřípadě synergismus s onkologickou léčbou, ale i jeho možný preventivní účinek při expozici organismu kancerogenními látkami. Díky známé hepatoprotektivitě silymarinu se velká část studií zabývá hepatocelulárním karcinomem, mezi dalšími zkoumané tumory patří např. kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC), karcinom prsu, prostaty, ledviny (renal cell carcinoma – RCC) nebo plic.

V případě hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) *in vitro* studie na buněčných kulturách prokázaly inhibici růstu populace buněk HCC, zastavení buněčného cyklu, potenciální apoptózy, inhibici angiogeneze a snížení ukazatelů invazivity. *In vivo* studie se zabývají potenciálním preventivním i terapeutickým účinkem silymarinu při chemicky indukované karcinogenezi v játrech – jako karcinogen se používá N-nitrosodiethylamin (N-nitrosodiethylamine – DENA). Preventivní účinek silymarinu byl hodnocen při jeho podávání před, po nebo současně s indukcí vzniku modelu HCC. Většina takto provedených studií potvrzuje ochranný vliv silymarinu na jaterní tkáň. Pozorován byl nižší počet makroskopických jaterních nodulů i mikroskopických změn ve tkáni, nižší stupeň lipidové peroxidace a vyšší hladiny antioxidačních systémů v parenchymu jater oproti kontrolní skupině. Prokázány byly i nižší hladiny alaninaminotransferázy (alanine aminotransferase – ALT), aspartátaminotransferázy (aspartate aminotransferase – AST), γ -glutamyltransferázy (γ -glutamyltransferase – GGT), alkalické fosfatázy (alkaline phosphatase – ALP), kyselých fosfatáz (acid phosphatase – ACP), laktát dehydrogenázy (lactate dehydrogenase – LD) a 5-nukleotidázy v séru i v jaterní tkáni. Snížily se i sérové hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), karcinoembryonálního antigenu (carcinoembryonic antigen – CEA) a α -fetoproteinu (α -fetoprotein – AFP) [8]. DENA navozuje u potkanů i vznik hyperlipidemie a zvýšenou expresi cyklooxygenázy-2 v játrech. Tyto změny byly také zmírněny podáváním silymarinu [9]. Předpokládá se, že aktivita žírných

buněk je důležitá pro zánětlivou reakci jater a tím pádem přispívá ke vzniku HCC. Žírné buňky jsou i zdrojem metalloproteináz, které se podílejí na angiogenezi a invazivitě nádoru. *In vivo* bylo potvrzeno, že silymarin snižuje densitu žírných buněk i hladiny metalloproteináz v játrech a může tak působit preventivně na vznik i metastatické šíření HCC [10].

Minimálně jedna studie na potkanech, u kterých byl vznik HCC modelován pomocí DENA, ale protektivní vliv silymarinu nepotvrdila [11]. Další studie na stejném modelu prokázala jenom okrajový hepatoprotektivní účinek silymarinu v raném stadiu vývoje tumoru, ale současná podání ethanolu a silymarinu u myši s rozvinutým HCC způsobila progresi nádoru. Tento efekt se však projevil pouze u samic [12]. Je tedy možné, že konzumace alkoholických nápojů při terapii silymarinem může omezit jeho účinnost.

Efekt silymarinu byl zkoumán i na HBx transgenních myších, u kterých dochází ke spontánnímu rozvoji HCC. V této studii se prokázal pozitivní vliv silymarinu v raném stadiu karcinogeneze, došlo k dávkově závislé reverzi tukových a dalších histopatologických změn v jaterní tkáni. U myši s prekancerózou, kterým byl podáván silymarin, nebyl zaznamenán přechod do HCC, když u myši v kontrolní skupině byl přechod v HCC nalezen v 80 %. Nicméně podávání silymarinu myším s už rozvinutým HCC nezabránilo progresi karcinomu [13].

V případě CRC *in vitro* zkoumání na různých liniích lidského adenokarcinomu prokázalo působení silymarinu na několika úrovních – snížení viability nádorových buněk, zastavení buněčného cyklu na různé úrovni dle buněčné linie [14], snížení hladiny cyklinu D1 v buňce indukci jeho proteazomální degradace [15] a navození apoptózy vnitřní i zevní cestou, a to i u TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) – rezistentních mutant [16,17]. *In vivo* studie na potkanech zkoumaly efekt podávání *per os* silymarinu po vystavení karcinogennímu azoxymethanu, který navozuje vznik adenokarcinomu v oblasti kolon. Výsledkem byl nižší výskyt prekancerotických změn ve tkáni tlustého střeva [18,19], při delším sledování i incidence a multiplicita karcinomu [19].

Preventivní působení výtažku z ostropestřce naznačuje studie na myších, kterým byla podávána nefrotoxická a karcinogenní látka nitrilotriacetát (nitrilotriacetate – NTA), která se běžně vyskytuje např. v pracích prášcích. Současné *per os* podání silymarinu vedlo k významnému snížení zánětu ledvin a ke snížení hyperproliferace ledvinové tkáně, z čehož se dá usuzovat na protektivní vliv při chemicky indukované karcinogenezi v ledvinách [20].

Početné *in vitro* studie jsou prováděny na kulturách lidského karcinomu prsu. Mezi zajímavé výsledky patří např. inhibice tvorby metalloproteinazy-9 [21,22] a VEGF [13], potlačení epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor – EGF) indukované CD44 exprese a fosforylace receptoru pro EGF a inhibice extracelulární signálně-regulované kinázy (extracellular signal-regulated kinases – ERK) [23], tedy snížení metastatického potenciálu, a dále inhibice proliferace podpora a pro-apoptotických dějů [24]. Z *in vitro* studií dále vyplývá, že silibinin (jedna z hlavních obsahových látek silymarinu) senzitivizuje chemorezistentní maligní buňky k terapii doxorubicinem, cisplatinou a paklitaxelem a kombinace silibininu s těmito chemoterapeutiky vykazuje synergistický efekt. Možným mechanismem je potlačení aktivity transkripčního faktoru STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), který se na rozvoji rezistence buněk vůči cytostatikům podílí [25]. Preklinická studie na myším modelu mamárního karcinomu ale poskytla zcela opačné výsledky, *per os* podávaný silymarin naopak mírně podporoval růst nádorů a vznik metastáz. Možným vysvětlením by mohl být jeho fytoestrogenní efekt, který byl následně studován a potvrzen *in vitro*. Ve vyšších dávkách však silymarin růst nádorové kultury inhiboval, ale tyto dávky jsou *in vivo* obtížnější dosažitelné [26]. K dispozici jsou však i jiné preklinické *in vivo* studie, jejichž výsledky nepotvrzují případný prokarcinogenní efekt silibininu, protože na myších modelech karcinomu prsu došlo při terapii silibininem ke zmenšení jeho objemu. Autoři těchto studií se domnívají, že silibinin je vhodnou doplňkovou léčbou při terapii karcinomu prsu [27,28].

Jedním z rozdílů v těchto studiích je látka, která byla hlodavcům podávána. V případě studie, která upozorňovala na možný prokarcinogenní efekt výtažku z ostropestřce, byli myši a potkani léčeni silymarinem, kdežto v dalších studiích autoři použili přímo silibinin. Je tedy možné, že v silymarinu se nachází jiná látka, která je zodpovědná za fytoestrogenní efekt.

Působení silymarinu *in vitro* na kultuře buněk karcinomu prostaty naznačuje opět zásah na několika úrovních, dochází např. k down-regulaci koaktivátoru androgenního receptoru (prostate-derived ETS factor – PDEF) s následným snížením sekrece prostatického specifického antigenu (prostate-specific antigen – PSA), a to v přítomnosti i v nepřítomnosti 5-alfadihydrotestosteronu [29]. Dále dochází ke snížení tvorby HIF-1 (hypoxia-induced factor 1), důležitého pro novotvorbu cév, které je způsobeno globální inhibicí translace proteinů v rakovinových buňkách [30].

Silibinin podáván ve vodě rozpustné formě v komplexu s megluminem myším s modelem nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) způsobil zmenšení objemu nádoru porovnatelné s EGFR tyrozín kinázovým inhibitorem gefitinibem a jejich společná kombinace účinek ještě posílila, protože silibinin blokoval růst nádorových buněk rezistentních na léčbu gefitinibem. Navíc, podávání silibininu bylo asociováno s prevencí ztráty epidermálních znaků a se snížením výskytu mezenchymálních znaků na nádorových buňkách, tedy došlo k inhibici epidermo-mezenchymální tranzice (epithelial-mesenchymal transition – EMT), která je asociovaná se schopností nádoru metastazovat [31]. Efekt na EMT byl popsán i v *in vitro* studii na kultuře buněk metastazujícího NSCLC. Silymarin potlačoval migraci nádorových buněk na epigenetické úrovni patrně prostřednictvím inhibice histon deacetylázy, zvýšením aktivity histon acetyltransferázy, snížením exprese *ZEB1* genu, který je asociován s invazivitou a metastázováním a re-expresí miR-203, která reguluje transkripci. Následně došlo ke zvýšení exprese epiteliálního markeru E-cadherinu [32]. Přidání silymarinu do kultury

buněk lidského adenokarcinomu plic způsobilo zastavení vysokého procenta buněk v G1 fázi cyklu, zároveň došlo k indukci apoptózy – zvýšila se exprese BAX genu a snížila se exprese Bcl-2 genu, zároveň se zvýšila aktivita kaspázy-3 a -9 [33].

Studie na kultuře lidských gliomových buněk a astrocytech se zabývala účinky silibininu na indukci apoptózy cestou TRAIL. Bylo zjištěno, že subtoxické dávky silibininu senzitivizují gliomové buňky k účinku TRAIL ligandu a v kombinaci indukují apoptózu nádorových buněk, ale ne astrocytů. Současně byla pozorována up-regulace DR5 receptoru (death receptor 5) a snížení hladiny anti-apoptotických proteinů FLIPL, FLIPS [34].

Při využití fotodynamické terapie u karcinomu močového měchýře se jeví jako výhodné přidání silibininu, který může zlepšovat odpověď nádorových buněk na tuto léčbu [35].

Příkladem potenciálního využití silymarinu v prevenci onkologických onemocnění je předcházení vzniku rakoviny kůže způsobené UVA zářením. *In vitro* studie na lidských keratinocytech ozářených UVA zářením a vystaveným působení látek z ostropestřce ukazuje zmírnění škodlivého účinku záření – zvýšení viability buněk, snížení produkce reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species – ROS) a peroxidace membránových lipidů, snížení aktivace kaspáz a menší poškození DNA buněk [36]. Efekt na prevenci fotokarcinogeneze dokumentuje i studie na myších, jejíž autoři předpokládají využití silymarinu ve fotoprotektivních krémech [37].

V hematonekologii byl *in vitro* účinek ostropestřce zkoumán v souvislosti s mnohočetným myelomem a chronickou myeloidní leukémií. Na kultuře buněk mnohočetného myelomu silibinin potlačoval buněčnou proliferaci a podporoval apoptózu prostřednictvím PI3K/Akt-mTOR (phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt and the mammalian target of rapamycin) signální dráhy [38]. Lidské leukemické buňky vykazovaly po aplikaci silymarinu nižší aktivitu telomerázy a s tím související indukci apoptózy [39].

Klinické studie hodnotící protinádorové účinky silymarinu u onkologických pacientů

Navzdory mnoha slibným protinádorovým účinkům silymarinu dosud nebyla realizována klinická studie za účelem přímého hodnocení těchto účinků. Klinické studie se zaměřují spíše na stanovení farmakokinetických vlastností u onkologických pacientů, případně na jeho účinnost při prevenci či řešení NÚ cytostatik. Obvyklé dávkování silymarinu v klinických studiích se pohybuje mezi 360 mg až 20 g rozdělenými do tří dávek denně. K dispozici je i několik kazuistických sdělení, zejména v souvislosti s HCC.

Farmakokinetické studie

Dosud byla provedena jediná klinická studie u pacientů s pokročilým HCC a s jaterní dysfunkcí, jejímž cílem bylo zjistit maximální tolerovanou denní dávku silibininu. Účastnili se jí pouze 3 pacienti, kteří denně přijali celkově 2 g silibininu fosfatidylcholinu v několika dávkách. Sérové koncentrace silibininu a silibinin glukuronidu se zvýšily za 1–3 týdny. Pacienti zemřeli za 23–69 dní od přijetí do studie a v průběhu tohoto času se jejich jaterní funkce postupně zhoršovaly, zvyšovala se hladina a AFP, ale u třetího pacienta nastalo po 56 dnech mírné zlepšení. Maximální tolerovanou dávku se však nepodařilo stanovit [40].

Farmakokinetické vlastnosti zkoumala klinická studie fáze I na pacientech s CRC. Před i po 7denním podávání různých koncentrací silibininu v komplexu s fosfatidylcholinem (360, 720, 1 440 mg) byl proveden odběr krve a biopsie jater, zdravé nebo maligní tkáně střeva. Chromatografické metody ve vzorcích potvrdily přítomnost silibininu a jeho derivátů v dostatečných hladinách, což dle autorů podporuje myšlenku využití ostropestřce jako chemopreventivního agens v souvislosti s CRC [41].

U pacientek s karcinomem prsu se farmakokinetická studie zaměřila na průnik silibininu do nádorové tkáně. Této studii se zúčastnilo 12 pacientek, kterým byl silibinin v komplexu s fosfatidylcholinem podáván v dávce 2,8 g denně po dobu 4 týdnů před operací. Po operaci se změnila koncentrace silibininu v nádorové

tkáni a v normální tkáni. Výsledkem byla selektivní kumulace silibininu v nádorové tkáni. Autoři této studie povzbuzují k dalšímu klinickému testování silibininu s cílem jeho využití jako chemopreventivního léčiva [42].

Dostupné jsou i dvě studie na pacientech s karcinomem prostaty. V první studii autoři hledali optimální dávku komplexu silibinin-fytozom. Celkem 13 pacientům bylo po dobu 4 týdnů podáváno 2,5–20 g silibininu-fytozomu, zároveň byla hodnocena toxicita dané dávky. Jako nevhodnější byla stanovena dávka 13 g komplexu denně, rozdělena do tří dávek; při vyšších dávkách byla pozorována hyperbilirubinémie, u jednoho pacienta byla přítomna zvýšená hladina ALT [43]. Ve druhé studii autoři pacientům podávali 13 g komplexu silibinin-fytozomu po dobu přibližně 20 dní před plánovanou prostatektomií. Hodnoceny byly farmakokinetické vlastnosti komplexu a hladina IGF-I (insulin-like growth factor 1) a IGFBP-3 (insulin-like growth factor-binding protein 3), jejichž hladiny mohou odrážet pokročilost karcinomu prostaty. Výsledkem bylo prokázání dostatečné hladiny silibininu v krvi, nicméně malé koncentrace silibininu ve vzorcích tkáně z prostaty. Hladina IGF-I a IGFBP-3 nebyla významně změněna. Možným vysvětlením nízké koncentrace silibininu v prostatě je podle autorů jeho krátký poločas, nedostatečná délka terapie nebo aktivní proces odstraňování silibininu z tkáně [44].

Kazuistiky

Léčba silymarinem se objevuje i ve dvou kazuistických sděleních, která popisují regresi HCC. V prvním případě se jedná o 52letého pacienta s bioticky potvrzeným a neresekabilním HCC, který užíval 450 mg silymarinu denně spolu s glibenklamidem. Po 14 měsících byla prokázána úplná regrese nádoru, normalizovala se hladina AFP a v biotických vzorcích nebyla přítomna malignita [45]. Druhému pacientovi, u kterého došlo k regresi HCC, bylo 71 let a kromě silymarinu mu byl podáván sorafenib, vitamin E a doplněk stravy s obsahem vitaminu A, B₁, B₆, laktoferinu, methioninu a selenu [46].

K dispozici je i kazuistika, ve které byl podán silibinin pacientce s pokročilým karcinomem prsu a nádorovou infiltrací v játrech. U 39leté ženy podstupující paliativní chemoterapii pozůstávající z karboplatiny a z gemcitabinu se rozvinulo život ohrožující jaterní selhání, které znemožňovalo další pokračování léčby. Kvůli této komplikaci byl pacientce nasazen perorálně podávaný preparát obsahující silibinin spolu s vitamínem E. Po iniciaci terapie silibininem se klinický stav pacientky zlepšil, došlo ke zmenšení ascitu a ke snížení předtím elevovaných hodnot jaterních testů; paliativní chemoterapie tak mohla pokračovat [47].

Výše uvedené kazuistiky poskytují zajímavé informace o možných klinických účincích silymarinu nebo silibininu, nicméně validita kazuistik je obecně nízká, a proto není možné jenom na základě těchto kazuistik doporučit rutinní užití léčiva.

Využití silymarinu v prevenci nežádoucích účinků onkologických léčiv

Častou limitací onkologické léčby je právě toxicita užívaných preparátů. Zmírnění těchto NÚ může vést k použití vyšších dávek léčiva a k lepšímu protinádorovému působení.

V případě silymarinu je nejlogičtější jeho použití v prevenci hepatotoxicity. Dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie na 50 dětech s diagnózou ALL a hepatopatií způsobenou léčbou, ve které experimentální skupina pacientů užívala silymarin v dávce 5,1 mg/kg/den po dobu 28 dní, ukázala slibné výsledky. Ve skupině dětí užívajících výtažek ze semen ostropestřce se ukázal trend významně nižší hladiny jaterních transamináz v porovnání se skupinou kontrolní. Současně nebyl zaznamenán antagonistický efekt vůči užívané chemoterapii [48].

Antioxidační působení silymarinu může být využito ale i v jiných indikacích, než jsou poruchy jater. Limitací léčby antracykliny může být jejich kardiotoxicita. Jednou z cest poškození myokardu je produkce ROS působením komplexu tvořeného doxorubicinem a ionty železa. Komponenty silymarinu vykazují silné antioxidační působení, což může

být využito k prevenci poškození srdce. Tuto možnost podporuje *in vitro* studie na srdcích potkanů, kteří byli vystaveni toxickému působení antracyklinů [49].

Závažný účinek cisplatin – nefrotoxita – byla taktéž předmětem zkoumání v souvislosti se silymarinem. Pilotní randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojité zaslepená klinická studie zkoumala toxické působení cisplatin na ledviny při současně premedikaci silymarinem na 30 onkologických pacientech. Při dávce 420 mg/den ve třech dávkách nebyl pozorován žádný významný rozdíl mezi kontrolní a experimentální skupinou [50].

Jelikož základním mechanismem radioterapie je poškození buněčných součástí volnými radikály, je předmětem výzkumu i možný radioprotektivní účinek silymarinu, který vychází z jeho silného antioxidačního a scavengerového působení. Toto bylo potvrzeno na myším modelu, kdy se po celotělovém ozáření zkoumaly myší lymfocyty a poškození jejich DNA [51]. Studie prováděná na myších a zaměřená na poškození plic ionizujícím zářením a jeho zmírnění silibininem ukazuje delší celkové přežití, nižší zánět plic a nižší výskyt fibrózy [52]. Radioprotektivní účinek silymarinu při vývoji orální mukozitidy byl zkoumán v klinické, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii na 30 pacientech s nádorem hlavy a krku léčených radioterapií. Silymarin (420 mg/den ve třech dávkách) byl pacientům v experimentální skupině podáván *per os* a výsledkem byl pozdější nástup zánětu a jeho nižší závažnost [53].

Obecně se podávání antioxidantů při léčbě onkologického onemocnění nedoporučuje, a to kvůli možnému snížení účinků léčby, která je často založená na tvorbě volných radikálů [54]. Ve výše uvedené studii na myších zabývajících se poškozením plic radiací se porovnával také vliv samotné radiace a radiace v kombinaci se silymarinem na nádor plic, jehož vznik *in vivo* byl podmíněn chemicky. Po histologické stránce se nepotvrdilo, že by silymarin chránil nádorovou tkáň před účinky radiačního záření [52].

Protizánětlivý a antioxidační efekt silymarinu může být využitý i v topické aplikaci, při prevenci akutní radiodermatidy.

V nerandomizované klinické studii na pacientkách s karcinomem prsu podstupujících radioterapii se studoval radioprotektivní efekt krému na bázi silymarinu v porovnání s krémem obsahujícím panthenol. Výsledkem byla výrazně nižší incidence rozvoje a současně závažnosti kožních změn ve skupině žen, které používaly krém s obsahem silymarinu [55].

Interakce silymarinu s onkologickými léčivy

U každého podávaného léku nebo doplňku stravy je potřeba zvažovat potenciální interakce s dalšími užívanými léčivy. U silymarinu byla prokázána inhibice několika izoenzymů cytochromu P 450 a inhibice některých efluxních buněčných systémů z rodiny ABC transportérů. Klinická studie na 6 pacientech léčících se irinotekanem, kterým byl po dobu 14 dní podáván silymarin *per os* v dávce 200 mg 3× denně, nezaznamenala žádné signifikantní změny ve farmakokinetice cytostatika. Dá se tedy předpokládat, že silymarin nebude interagovat ani s dalšími chemoterapeutiky, která se metabolizují stejnou cestou přes cytochrom P450 izoforma 3A4 (CYP3A4), ani UDP glukuronosyltransferázu (izoforma 1A1, UGT1A1) [56]. U potkana bylo při současném podání silymarinu prokázáno zvýšení plazmatické koncentrace tamoxifenu. Potenciálním mechanismem může být zvýšení gastrointestinální absorpce léčiva nebo inhibice jeho presystémové eliminace [57]. K interakci může dojít i při současném podání silymarinu a raloxifenu. *In vitro* bylo prokázáno, že silymarin inhibuje střevní glukuronidaci raloxifenu, a tedy potenciálně ovlivňuje jeho presystémovou eliminaci. Dle autorů je vlivem silymarinu možné až 5násobné zvýšení systémové dostupnosti raloxifenu, jedná se tedy o možný zdroj NÚ tohoto léčiva [58].

Závěr

Cílem tohoto textu bylo poskytnout klinickým lékařům kritický pohled na možné účinky a využití ostropestřce a komplexu jeho obsahových látek – silymarinu. Z dostupných studií vyplývá, že využití této rostliny v onkologii může být pro pacienty přínosné. Studie týkající se přímého antineoplastického

účinku vypadají slibně, ale výzkum je zatím pouze na úrovni preklinických studií. Nicméně v souvislosti se zmírněním NÚ onkologických léčiv jsou k dispozici přesvědčivé důkazy z klinických studií o prospěšnosti užívání silymarinu, a to zejména v souvislosti s hepatotoxicitou a poškozením kůže a sliznic radioterapií. Obvykle používaná dávka silymarinu v klinických studiích se pohybuje v řádu gramů, rozdělena do tří dávek denně. Celkově se doplňková léčba silymarinem jeví jako prospěšná, ale pro zavedení do rutinní praxe je potřeba počkat na další výsledky klinických studií.

Literatura

- Comelli MC, Mengs U, Schneider C et al. Toward the definition of the mechanism of action of silymarin: activities related to cellular protection from toxic damage induced by chemotherapy. *Integr. Cancer Ther* 2007; 6(2): 120–129. doi: 10.1177/1534735407302349.
- Veprikova Z, Zachariasova M, Dzuman Z et al. Mycotoxins in Plant-Based Dietary Supplements: Hidden Health Risk for Consumers. *J Agric Food Chem* 2015; 63(29): 6633–6643. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02105.
- ADC. sk. FLAVOBION tbl flm 70 mg (liek.sk.hnedá) 1x50 ks. [online]. Dostupné na: <https://www.adc.sk/data-bazy/produkty/spc/flavobion-565959.html>.
- SÚKL. cz. LEGALON SIL 350MG INJ PLV SOL 4. [online]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014380&tab=info>.
- European Medicines Agency – Science medicines health. EU/3/10/828 [online]. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/01/human_orphan_000877.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
- Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). *Integr Cancer Ther* 2007; 6(2): 104–109. doi: 10.1177/1534735407301632.
- Barzaghi N, Crema F, Gatti G et al. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1990; 15(4): 333–338.
- Mastron JK, Siveen KS, Sethi G et al. Silymarin and hepatocellular carcinoma: a systematic, comprehensive, and critical review. *Anticancer. Drugs* 2015; 26(5): 475–486. doi: 10.1097/CAD.0000000000000211.
- Ramakrishnan G, Elinos-Báez CM, Jagan S et al. Silymarin downregulates COX-2 expression and attenuates hyperlipidemia during NDEA-induced rat hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem* 2008; 313(1–2): 53–61. doi: 10.1007/s11010-008-9741-5.
- Ramakrishnan G, Jagan S, Kamaraj S et al. Silymarin attenuated mast cell recruitment thereby decreased the expressions of matrix metalloproteinases-2 and 9 in rat liver carcinogenesis. *Invest New Drugs* 2009; 27(3): 233–240. doi: 10.1007/s10637-008-9163-y.
- Imamoto R, Okano JI, Sawada S et al. Null anticarcinogenic effect of silymarin on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Exp Ther Med* 2014; 7(1): 31–38. doi: 10.3892/etm.2013.1391.
- Brandon-Warner E, Eheim AL, Foureau DM et al. Silybinin (Milk Thistle) potentiates ethanol-dependent hepatocellular carcinoma progression in male mice. *Cancer Lett* 2012; 326(1): 88–95. doi: 10.1016/j.canlet.2012.07.028.
- Wu YF, Fu SL, Kao CH et al. Chemopreventive Effect of Silymarin on Liver Pathology in HBV X Protein Transgenic Mice. *Cancer Res* 2008; 68(6): 2033–2042. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2450.
- Hogan FS, Krishnegowda NK, Mikhailova M et al. Flavonoid, silybinin, inhibits proliferation and promotes cell-cycle arrest of human colon cancer. *J Surg Res* 2007; 143(1): 58–65. doi: 10.1016/j.jss.2007.03.080.
- Ho HJ, Park GH, Song HM et al. Silymarin induces cyclin D1 proteasomal degradation via its phosphorylation of threonine-286 in human colorectal cancer cells. *Int Immunopharmacol* 2015; 24(1): 1–6. doi: 10.1016/j.intimp.2014.11.009.
- Kauntz H, Bousserouel S, Gossé F et al. Silybinin triggers apoptotic signaling pathways and autophagic survival response in human colon adenocarcinoma cells and their derived metastatic cells. *Apoptosis* 2011; 16(10): 1042–1053. doi: 10.1007/s10495-011-0631-z.
- Kauntz H, Bousserouel S, Gossé F et al. The flavonolignan silybinin potentiates TRAIL-induced apoptosis in human colon adenocarcinoma and in derived TRAIL-resistant metastatic cells. *Apoptosis* 2012; 17(8): 797–809. doi: 10.1007/s10495-012-0731-4.
- Kauntz H, Bousserouel S, Gosse F et al. Silybinin, a natural flavonoid, modulates the early expression of chemoprevention biomarkers in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Int J Oncol* 2012; 41(3): 849–854. doi: 10.3892/ijo.2012.1526.
- Kohn H, Tanaka T, Kawabata K et al. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int J Cancer* 2002; 101(5): 461–468. doi: 10.1002/ijc.10625.
- Kaur G, Athar M, Alam MS. Dietary supplementation of silymarin protects against chemically induced nephrotoxicity, inflammation and renal tumor promotion response. *Invest New Drugs* 2010; 28(5): 703–713. doi: 10.1007/s10637-009-9289-6.
- Lee SO, Jeong YJ, Im HG et al. Silybinin suppresses PMA-induced MMP-9 expression by blocking the AP-1 activation via MAPK signaling pathways in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354(1): 165–171. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.181.
- Kim S, Choi JH, Lim HI et al. Silybinin prevents TPA-induced MMP-9 expression and VEGF secretion by inactivation of the Raf/MEK/ERK pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2009; 16(6–7): 573–580. doi: 10.1016/j.phymed.2008.11.006.
- Kim S, Han J, Kim JS et al. Silybinin suppresses EGFR ligand-induced CD44 expression through inhibition of EGFR activity in breast cancer cells. *Anticancer Res* 2011; 31(11): 3767–3773.
- Bayram D, Çetin ES, Kara M et al. The apoptotic effects of silybinin on MDA-MB-231 and MCF-7 human breast carcinoma cells. *Hum Exp Toxicol* 2016; 36(6): 573–586. doi: 10.1177/0960327116658105.
- Molavi O, Narimani F, Asiaee F et al. Silybinin sensitizes chemo-resistant breast cancer cells to chemotherapy. *Pharm Biol* 2017; 55(1): 729–739. doi: 10.1080/13880209.2016.1270972.
- Malewicz B, Wang Z, Jiang C et al. Enhancement of mammary carcinogenesis in two rodent models by silymarin dietary supplements. *Carcinogenesis* 2006; 27(9): 1739–1747. doi: 10.1093/carcin/bgl032.
- Dong XY, Lang TQ, Yin Q et al. Co-delivery of docetaxel and silybinin using pH-sensitive micelles improves therapy of metastatic breast cancer. *Acta Pharmacol Sin* 2017. doi: 10.1038/aps.2017.74.
- Kil WH, Kim SM, Lee JE et al. Anticancer effect of silybinin on the xenograft model using MDA-MB-468 breast cancer cells. *Ann Surg Treat Res* 2014; 87(4): 167–173. doi: 10.4174/ast.2014.87.4.167.
- Thelen P, Jarry H, Ringert RH et al. Silybinin down-regulates prostate epithelium-derived Ets transcription factor in LNCaP prostate cancer cells. *Planta Med* 2004; 70(5): 397–400. doi: 10.1055/s-2004-818965.
- Jung HJ, Park JW, Lee JS et al. Silybinin inhibits expression of HIF-1α through suppression of protein translation in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(1): 71–76. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.09.068.
- Cufi S, Bonavia R, Vazquez-Martin A et al. Silybinin-meglumine, a water-soluble form of milk thistle silymarin, is an orally active anti-cancer agent that impedes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma cells. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 360–368. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.063.
- Singh T, Prasad R, Katiyar SK. Therapeutic intervention of silymarin on the migration of non-small cell lung cancer cells is associated with the axis of multiple molecular targets including class I HDACs, ZEB1 expression, and restoration of miR-203 and E-cadherin expression. *Am J Cancer Res* 2016; 6(6): 1287–1301.
- Li W, Mu D, Song L et al. Molecular mechanism of silymarin-induced apoptosis in a highly metastatic lung cancer cell line anip973. *Cancer Biother Radiopharm* 2011; 26(3): 317–324. doi: 10.1089/cbr.2010.0892.
- Son YG, Kim EH, Kim JY et al. Silybinin sensitizes human glioma cells to TRAIL-mediated apoptosis via DR5 up-regulation and down-regulation of c-FLIP and survivin. *Cancer Res* 2007; 67(17): 8274–8284. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0407.
- Gándara L, Sandes E, Di Venosa G et al. The natural flavonoid silybin improves the response to Photodynamic Therapy of bladder cancer cells. *J Photochem Photobiol B* 2014; 133: 55–64. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.03.006.
- Svobodová A, Zdarilová A, Walterová D et al. Flavonolignans from Silybum marianum moderate UVA-induced oxidative damage to HaCaT keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2007; 48(3): 213–224. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.06.008.
- Katiyar SK. Treatment of silymarin, a plant flavonoid, prevents ultraviolet light-induced immune suppression and oxidative stress in mouse skin. *Int J Oncol* 2002; 21(6): 1213–1222.
- Feng N, Luo J, Guo X. Silybin suppresses cell proliferation and induces apoptosis of multiple myeloma cells via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Mol Med Rep* 2016; 13(4): 3243–3248. doi: 10.3892/mmr.2016.4887.
- Faeizadeh Z, Mesbah-Namin SA, Allameh A. The effect of silymarin on telomerase activity in the human leukemia cell line K562. *Planta Med* 2012; 78(9): 899–902. doi: 10.1055/s-0031-1298464.
- Siegel AB, Narayan R, Rodriguez R et al. A phase I dose-finding study of silybin phosphatidylcholine (milk thistle) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Integr Cancer Ther* 2014; 13(1): 46–53. doi: 10.1177/1534735413490798.
- Hoh C, Boockch D, Marczylo T et al. Pilot study of oral silybinin, a putative chemopreventive agent, in colorectal cancer patients: silybinin levels in plasma, colorectum, and liver and their pharmacodynamic consequences. *Clin Cancer Res* 2006; 12(9): 2944–2950. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2724.
- Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S et al. A Presurgical Study of Oral Silybin-Phosphatidylcholine in Patients with Early Breast Cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2016; 9(1): 89–95. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0123.
- Flaig TW, Gustafson DL, Su LJ et al. A phase I and pharmacokinetic study of silybin-phytosome in prostate cancer patients. *Invest New Drugs* 2007; 25(2): 139–146. doi: 10.1007/s10637-006-9019-2.
- Flaig TW, Glodé M, Gustafson D et al. A study of high-dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Prostate* 2010; 70(8): 848–855. doi: 10.1002/pros.21118.
- Grossmann M, Hoermann R, Weiss M et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(9): 1500–1503.
- Moroni M, Zanlorenzi L. Complete regression following sorafenib in unresectable, locally advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2013; 9(8): 1231–1237. doi: 10.2217/fon.13.86.

47. Bosch-Barrera J, Corominas-Faja B, Cuyàs E et al. Silibinin administration improves hepatic failure due to extensive liver infiltration in a breast cancer patient. *Anticancer Res* 2014; 34(8): 4323–4327.
48. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2010; 116(2): 506–513. doi: 10.1002/cncr.24723.
49. Psotová J, Chlopcíková S, Grambal F et al. Influence of silymarin and its flavonolignans on doxorubicin-iron induced lipid peroxidation in rat heart microsomes and mitochondria in comparison with quercetin. *Phytother Res* 2002; 16 (Suppl 1): S63–S67.
50. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S et al. Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res* 2015; 29(7): 1046–1053. doi: 10.1002/ptr.5345.
51. Tiwari P, Kumar A, Ali M et al. Radioprotection of plasmid and cellular DNA and Swiss mice by silibinin. *Mutat Res* 2010; 695(1–2): 55–60. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2009.11.007.
52. Son Y, Lee HJ, Rho JK et al. The ameliorative effect of silibinin against radiation-induced lung injury: protection of normal tissue without decreasing therapeutic efficacy in lung cancer. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 68. doi: 10.1186/s12890-015-0055-6.
53. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR et al. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res* 2016; 30(11): 1879–1885. doi: 10.1002/ptr.5704.
54. Yasueda A, Urushima H, Ito T. Efficacy and Interaction of Antioxidant Supplements as Adjuvant Therapy in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther* 2016; 15(1): 17–39. doi: 10.1177/1534735415610427.
55. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M et al. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radio-dermatitis: results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(8): 485–491. doi: 10.1007/s00066-011-2204-z.
56. van Erp NP, Baker SD, Zhao M et al. Effect of milk thistle (Silybum marianum) on the pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7800–7806. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1288.
57. Ben-Arye E, Samuels N, Goldstein LH et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer* 2016; 122(4): 598–610. doi: 10.1002/cncr.29796.
58. Gufford BT, Chen G, Vergara AG et al. Milk Thistle Constituents Inhibit Raloxifene Intestinal Glucuronidation: A Potential Clinically Relevant Natural Product-Drug Interaction. *Drug Metab Dispos* 2015; 43(9): 1353–1359. doi: 10.1124/dmd.115.065086.

Role paliativní radioterapie při krvácení lokálně pokročilých nádorů gastrointestinálního traktu

The Role of Palliative Radiotherapy in Bleeding from Locally Advanced Gastrointestinal Tumors

Navrátilová P.¹, Hynková L.², Šlampa P.²

¹ Mobilní hospic Ondrášek, o.p.s., Ostrava

² Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Lokálně pokročilé nádory gastrointestinálního traktu (GIT) se vyznačují příznaky, jako jsou bolesti, obstrukční potíže s poruchou pasáže a krvácení. Poslední z uvedených příznaků nejenže negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta, ale je navíc potenciálně letální. Paliativní radioterapie se uplatňuje již řadu let v hemostyptické indikaci při krvácení lokálně pokročilých, event. rekurentních inoperabilních nádorů GIT. **Cíl:** Přehledový článek shrnuje doposud publikované informace o mechanismu účinku, účinnosti a toxicitě paliativní radioterapie v hemostyptické indikaci v jednotlivých etážích trávicího traktu. Přestože je většina studií retrospektivních, všechny ukazují na možnost rychlé, účinné a technicky bezpečné kontroly krvácení s minimálním rizikem toxicity a se zlepšením kvality života. Jako vhodná paliativní frakcionační schémata se jeví hypofrakcionace a akcelerované režimy. Podstatou je vyšší jednotlivá dávka záření, která umožňuje rychlý nástup hemostyptického účinku. Současně nižší celkový počet frakcí představuje krátkou zátěž pacienta onkologickou léčbou. Kromě zevní radioterapie zde nachází své místo také paliativní brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate – HDR). Uplatňuje se v paliaci krvácení u lokálně pokročilého inoperabilního karcinomu anu nebo rekta. Jedná se o jednoduchou jednorázovou paliativní proceduru, která představuje velice efektivní lokální léčbu. **Závěr:** Radioterapie představuje důležitou léčebnou metodu v paliativní indikaci u pacientů s krvácením z lokálně pokročilých inoperabilních karcinomů GIT. V současnosti je nutné provedení dalších prospektivních studií s užitím moderních radioterapeutických technik, které by podaly jednotnější a jasnější závěry vážící přínosy a rizika paliativní hemostyptické radioterapie.

Klíčová slova

lokálně pokročilé nádory gastrointestinálního traktu – krvácení – paliativní radioterapie

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

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

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

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



MUDr. Pavla Navrátilová

Mobilní hospic Ondrášek, o.p.s.

Gurtějova 11

700 30 Ostrava

e-mail: pavla.navratil@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 8. 5. 2017

Přijato/Accepted: 23. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017433

Summary

Background: Patients with locally advanced gastrointestinal tumors present with typical symptoms including pain, obstructive problems with passage disorders and bleeding. The last of them negatively affects their quality of life and is potentially lethal. Palliative radiotherapy is used in hemostatic indication to control bleeding from locally advanced or recurrent inoperable gastrointestinal tumors for many years. **Purpose:** This review summarizes information and available literature about mechanisms, efficiency and toxicity of palliative radiotherapy used in hemostatic indication, separately for each part of the digestive system. Although most of the published studies are retrospective, all of them show fast, effective and technically safe control of bleeding with minimal risk of toxicity and show an improvement of quality of life. Hypofractionated radiotherapy, with a smaller number of high doses, seems to be the appropriate palliative fractionation schedule. The higher daily dose is associated with faster initiation of hemostatic effect, while few radiotherapy treatment sessions are comfortable for patients; both of them meet the basic principles of state-of-the-art palliative care. In addition to external beam radiotherapy, high dose rate brachytherapy represents another possibility in this indication, especially for locally advanced inoperable anal and rectal cancer. Brachytherapy is simple, practical and most importantly a one-time procedure with high local effect without significant toxicity. **Conclusion:** Radiotherapy is an important treatment possibility for palliative care of bleeding from locally advanced inoperable gastrointestinal cancers. Future prospective studies employing modern radiotherapeutic techniques and procedures are needed to provide consistent and clear evidence in order to weigh risks against benefits of palliative hemostatic radiotherapy in current daily clinical practice.

Key words

locally advanced gastrointestinal tumors – bleeding – palliative radiotherapy

Úvod

Lokálně pokročilé nádory gastrointestinálního traktu (gastrointestinal tract – GIT) se typicky vyznačují příznaky, jako jsou bolesti, obstrukční potíže s poruchou pasáže a krvácení. Poslední z uvedených příznaků nejenže velmi negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, ale je navíc potenciálně letální. U inoperabilních nádorů nebo při celkově špatném stavu pacienta, který neumožňuje operační řešení, je pak paliativní radiotherapie vhodnou modalitou ke zmírnění obtěžujících příznaků, event. ke zpomalení lokální progresy nádoru. A to buď jako samostatná modalita nebo jako doplnění probíhající systémové léčby [1].

Mechanismus radioterapií indukované hemostázy není zcela přesně objasněn. Předpokládá se agregace trombocytů a porušení endoteliálních buněk cévní stěny. V preklinických studiích na zvířatech radiotherapie indukuje do 3 min agregaci trombocytů a aktivuje tkáňový faktor (iniciátor krevního srážení, který je exprimován periferními mononukleáry) objevující se v odstupu 1 dne od radiotherapie. Prokoagulační aktivita trvá až 7 dní. Tento mechanismus podporuje u pacientů sledovanou časnou hemostatickou odpověď na paliativní radiotherapii [2].

Přestože je paliativní radiotherapie využívána v hemostyptické indikaci krvácejících pokročilých nádorů GIT již bezmála půl století, je její účinnost i toxicita

velice špatně zdokumentována. Většina publikovaných studií má retrospektivní charakter. Z toho také vyplývá nesystematicnost, obrovská různorodost a nekompletnost dat, nejednotný follow-up, často chybí pacienty hodnocená kvalita života [3]. Navíc, což je zajímavé, téma pánevní paliativní radiotherapie při krvácení u lokálně pokročilého nádoru rekta bylo publikováno v 80. a 90. letech 20. století, pak nastala téměř 20letá pauza, než se klinici začali opět této problematice věnovat [1].

Krvácení u lokálně pokročilého karcinomu rekta

Jednou z průlomových prací je systematický přehled Camerona et al [1], jehož cílem bylo zhodnotit dosavadní studie popisující efekt pánevní paliativní radiotherapie u neléčitelného symptomatického primárního či rekurentního nádoru rekta. Potvrdil efektivitu této léčebné modality ve zmírnění pánevních příznaků, vč. krvácení. Podíl z celkové odpovědi (overall response – OR) činil až 81 %, ve třech studiích až 100 %. Vzhledem k velké variabilitě v aplikovaných dávkách, ozařovacích schématech, užitých metodách a cílových objemech, a to i v rámci jednotlivých studií, nebyl zdokumentován optimální radiotherapeutický režim ani podán dostatečný průkaz nástupu, trvání a stupně úlevy od krvácení. Toxicita byla referována jako mírná a akceptovatelná. Je otázkou,

zdali byla klinicky podhodnocena, ale pravdou zůstává obtížná interpretace a odlišení toxicity onkologické léčby od následků progresy samotného nádoru. Většina studií byla retrospektivních, s neuceleným sledováním pacientů. Dalším negativem je zastaralost studií (80. a 90. léta minulého století), které v dnešní době rychlého rozvoje moderních zobrazovacích metod, plánování a radiotherapeutických technik doručení dávky do cílového objemu, s výraznou redukcí akutní toxicity, rozvojem účinné systémové terapie a komedikace nemohou dát pevné závěry efektu paliativní pánevní radiotherapie a také validita publikovaných výsledků je s velkým otazníkem.

Potřeba prospektivních studií s moderními plánovacími systémy a radiotherapeutickými technikami, které by objasnily účinnost, toxicitu paliativní radiotherapie a kvalitu života léčených pacientů, zjistily by standardní paliativní dávkové režimy a daly systematické relevantní závěry, na jejichž evidenci bychom mohli zakládat naše léčebné rozhodování, vedla výše jmenovaného autora k provedení multicentrické prospektivní studie, publikované v roce 2016 [4]. Ve studii byla hodnocena závažnost pánevních příznaků 12 týdnů po radiotherapii, kvalita života a postradiační toxicita. Ozařeni v dávce 10–13 × 3,0 Gy vedlo k úlevě od krvácení až ve 100 % případů, a to při současně nízké toxicitě

a dobré kvalitě života. Nevýhodou této studie byl malý vzorek pacientů a vysoká úmrtnost ještě před hodnocením 12. týdnem.

Krvácení u lokálně pokročilého karcinomu žaludku

Téma hemostyptické radioterapie u inoperabilních nádorů žaludku (obr. 1) je zpracováno v mnoha retrospektivních studiích, převážně japonských autorů. Všechny tyto studie potvrzují hemostyptický účinek paliativní zevní radioterapie, často ve spojení se signifikantním zvýšením měřené hladiny hemoglobinu a snížením frekvence podání krevních transfuzí. Benefit byl prokázán i přes užití velkého množství odlišných radioterapeutických dávkových schém (od jednorázového ozáření 8,0 Gy po celkovou dávku 50,0 Gy v 25 frakcích) [3]. Jedna z posledních retrospektivních studií z roku 2015 posuzovala efektivitu paliativní radioterapie na krvácení u pacientů s neresekabilním pokročilým nádorem žaludku a s omezenou délkou života (life expectancy – LE) [2]. U pacientů byla aplikována léčebná dávka 30,0 Gy technikou dvou protilehlých polí, cílená pouze na primární nádor. Hemostázy bylo dosaženo v 73 % případů, v relativně krátkém čase (typicky do 2 dnů) a medián trvání časového intervalu do vzniku nového krvácení činil 27 dní. Medián hemostatické dávky byl sledován při 6,0 Gy. Toxicita onkologické léčby byla minimální. Ve 36 % byla sledována rekurence krvácení. Většina pacientů (80 %) však umírá při progresi nemoci (progressive disease – PD), nikoli vykrvácením ze žaludku.

Rovněž nejaktuálnější systematický přehled a metaanalýza z roku 2017 poukazuje na výrazný klinický benefit z paliativní radioterapie, s nejvyšší mírou odpovědi na krvácení (až v 74 %), přičemž režimy s nízkou biologicky ekvivalentní dávkou (biological equivalent dose – BED) se zdají být pro paliaci dostatečné [5].

Hypofrakcionace a akcelerace

U pacientů s kratší prognózou (většinou < 3 měsíce), v horším celkovém stavu, se jeví jako ideální frakcionační schéma hypofrakcionace, při které vysoká jednotlivá dávka umožní rychlý nástup účinku



Obr. 1. Distribuce dávky při paliativní radioterapii žaludku technikou IMRT.

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

a lokální kontrolu (tzn. zástavu krvácení), současně nižší týdenní i celkový počet frakcí je ohleduplný a představuje jen krátkou zátěž pacienta onkologickou léčbou [6–8]. Příkladem může být režim $3 \times 6,0$ Gy, s jednou frakcí týdně u inoperabilního karcinomu žaludku, s hemostyptickou odpovědí až v 75 % případů, se zlepšením kvality života a minimální toxicitou [9]. Eventuálně se může v úvodu ozáření aplikovat vyšší dávka s následnou hypofrakcionací [7].

Vhodné jsou rovněž akcelerované režimy, při kterých je aplikována celková dávka v kratším časovém intervalu, což je umožněno navýšením jednotlivé dávky na frakci. Příkladem je klasické schéma $10 \times 3,0$ Gy nebo $5 \times 4,0$ Gy [7,8]. Za zvažování by jistě stál také režim $5 \times 5,0$ Gy, který se již běžně užívá v neoadjuvantní indikaci u operabilního karcinomu rekta [10].

Vyšší dávky na frakci s sebou nesou riziko pozdní toxicity, která se většinou začíná vyvíjet s odstupem 6 měsíců od ukončení léčby. Proto je důležitý velice pečlivý výběr pacientů, s omezenou životní pro-

gnózou, u kterých efektivní dávka paliativní pánevní radioterapie zajistí adekvátní úlevu od krvácení a zároveň nezpůsobí ještě větší potíže a komplikace [3].

Paliativní HDR brachyterapie

Kromě zevní radioterapie je v paliaci využívána vysokodávková (high dose rate – HDR) brachyterapie, při které je zdroj záření lokalizován v těsné blízkosti nádoru. Je aplikována vysoká dávka záření do cílového objemu, s prudkým poklesem dávky do okolí a tím s maximální redukcí toxicity a šetřením zdravých tkání [11]. I zde se uplatňuje hypofrakcionace. Dle retrospektivních studií s HDR brachyterapií v paliaci krvácení při lokálně pokročilém inoperabilním karcinomu anu nebo rekta (lokalizovaném ve vzdálenosti do 10 cm od análního okraje) došlo k úlevě od krvácení v 63–64 % případů a medián trvání odpovědi byl udáván 3 a 7 měsíců, bez sledované závažné akutní či pozdní toxicity spojené s léčbou [12,13]. Aplikovaná dávka byla 10 Gy v jedné frakci v 1 cm od povrchu aplikátoru. Intraluminální HDR

brachyterapie je jednoduchá jednorázová paliativní procedura, která představuje velice efektivní lokální léčbu.

Diskuze

Výše uvedené skutečnosti poukazují na nutnost dalšího výzkumu, nejlépe v podobě prospektivních studií, se zaměřením na akceleraci a hypofrakcionaci radioterapeutických režimů s cílem minimalizovat čas pacienta strávený léčbou. Zároveň je třeba hledat co nejvhodnější prognostická kritéria tak, aby vybraní pacienti skutečně z paliativní radioterapie profitovali. Výhledově by pak bylo možné pacienty rozdělit do jednotlivých prognostických skupin s doporučeným nejvhodnějším radioterapeutickým dávkovacím schématem.

Závěr

Krvácení u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním nádorem GIT a u pacientů

v celkově špatném klinickém stavu, s omezenou životní prognózou a nevhodných k operaci výrazně snižuje kvalitu života a může být i příčinou smrti. Paliativní radioterapie představuje rychlou, účinnou a bezpečnou kontrolu krvácení s minimálním rizikem toxicity. Při omezené délce života nemocného je také důležité včasné zahájení paliativní radioterapie a tím i úleva od obtíží snižujících kvalitu života pacienta v co nejkratším časovém horizontu.

Literatura

1. Cameron MG, Kersten C, Vistad I et al. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer – a systematic review. *Acta Oncol* 2014; 53(2): 164–173. doi: 10.3109/0284186X.2013.837582.
2. Kondoh C, Shitara K, Nomura M et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2015; 14: 37. doi: 10.1186/s12904-015-0034-y.
3. Johnstone C, Lutz ST. *Handbook of Palliative Radiation Therapy*. New York: Demos Medical Publishing 2017.
4. Cameron MG, Kersten C, Vistad I et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer – a pro-

spective multicenter study. *Acta Oncol* 2016; 55(12): 1400–1407. doi: 10.1080/0284186X.2016.1191666.

5. Tey J, Soon YY, Koh WY et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta – analysis. *Oncotarget* 2017; 8(15): 25797–25805. doi: 10.18632/oncotarget.15554.

6. Feltl D, Cvek J. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2008: 102.

7. Šlampa P et al. *Radiační onkologie v praxi, čtvrté aktualizované vydání*. Brno: Masarykův onkologický ústav 2014: 353.

8. Hynková L, Šlampa P et al. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova Univerzita 2016.

9. Kawabata H, Uno K, Yasuda K et al. Experience of low-dose, short-course palliative radiotherapy for bleeding from unresectable gastric cancer. *J Palliat Med* 2017; 20(2): 177–180. doi: 10.1089/jpm.2016.0141.

10. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Neoadjuvantní léčba karcinomu rekta. *Onkologie* 2013; 7(6): 287–290.

11. Halperin EC, Brady LW, Perez CA et al. *Perez and Bradys principles and practice of radiation oncology, sixth edition*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2013.

12. Corner C, Bryant L, Chapman C et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Brachytherapy* 2010; 9(1): 66–70. doi: 10.1016/j.brachy.2009.07.004.

13. Hoskin PJ, de Canha SM, Bownes P et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004; 73(2): 195–198. doi: 10.1016/j.radonc.2004.06.004.

Vliv kortikoterapie na diagnostickou výtěžnost stereotaktické biopsie u nemocných s lymfomem mozku

The Impact of Corticotherapy on the Diagnostic Yield of Stereotactic Biopsy in Patients with Brain Lymphoma

Chrastina J.¹, Hermanová M.², Jančálek R.¹, Feitova V.³, Hrabovský D.¹, Novák Z.¹

¹ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Vzhledem k závažné prognóze neléčeného mozkového lymfomu je pro nemocného rozhodující včasná histologická verifikace. Cílem sdělení je rozbor výtěžnosti stereobiopsie u nemocných s mozkovým lymfomem především s ohledem na předoperační podávání kortikoidů. **Soubor pacientů a metody:** V souboru 162 stereotaktických biopsií (108 rámových, 54 bezrámových) pro suspektní tumor mozku byli vyhledáni nemocní s verifikovaným mozkovým lymfomem. Dále byly přehodnoceny nekonkluzivní biopsie k vyloučení nezachyceného mozkového lymfomu. **Výsledky:** V souboru rámových biopsií byl mozkový lymfom prokázán u 9 nemocných (8,3 %) a ve skupině biopsií bezrámových byla diagnóza mozkového lymfomu stanovena u 4 nemocných (7,4 %). Podávání kortikoidů nebylo před biopsií přerušeno u 10 nemocných (vč. nemocného s kortikoterapií pro plicní chorobu) a u 6 z nich došlo v průběhu kortikoterapie k regresi velikosti léze. U dalšího nemocného bylo při kortikoterapii pozorováno přechodné vymizení léze s recidivou po jejím přerušení. U 2 nemocných nebyla kortikoterapie před biopsií nasazena. Výsledek stereobiopsie byl nekonkluzivní u 8 nemocných (4,9 %). U 3 z nich byl před biopsií zvažován i lymfom mozku, ovšem konečné diagnózy byly autoimunitní vaskulitida, stav po opakovaných embolizacích z trombozovaných plicních žil při plicní malformaci a zánětlivé postižení. **Závěr:** I když při kortikoterapii dochází k regresi mozkového lymfomu, tato léčba nevylučuje provedení diagnosticky validní stereotaktické biopsie.

Klíčová slova

mozkový lymfom – rámová stereotaxe – bezrámová navigace – stereotaktická biopsie – kortikosteroidy

Část sdělení byla přednesena na XLI. brněnských onkologických dnech v rámci Glio Meetingu a publikována ve formě krátkého abstraktu.

Part of the message was presented on XLI. Brno Oncological Days within the Glio Meeting and published in the form of a short abstract.

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.



doc. MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.
Neurochirurgická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: jan.chrastina@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 5. 2017

Přijato/Accepted: 2. 7. 2017

doi: 10.14735/amko2017437

Summary

Background: Because of the dismal prognosis of untreated brain lymphoma early histological verification using stereobiopsy is decisive for patient with this disease. The study analysed the diagnostic yield of stereobiopsy in brain lymphoma patients with respect to prebiopsy corticosteroid administration. **Patients and Methods:** Patients with brain lymphomas were identified in a group of 162 stereotactic biopsies (108 frame-based and 54 frameless) of patients harboring suspected brain tumor. Non conclusive biopsies were reevaluated to exclude the possibility of missed lymphoma. **Results:** Total 9 patients (8.3%) and 4 patients (7.4%) had lymphomas in the frame-based and frameless stereobiopsy groups, resp. In 10 patients, corticosteroid treatment of perifocal brain oedema was conducted continually up until biopsy (including one patient with corticotherapy for pulmonary disease). Lesion regression was observed in 6 of these patients. Transient lesion remission was observed during corticotherapy in one patient with lesion recurrence after steroid discontinuation. In 2 patients, corticosteroids were not administered before biopsy. The results of stereobiopsy were inconclusive in 8 patients (4.9%). Before biopsy, the possibility of brain lymphoma was considered in 3 patients, but the final diagnoses were autoimmune vasculitis, histological changes after embolic events from the thrombosed pulmonary veins in pulmonary malformation and local inflammation. **Conclusion:** Although the extent of brain lymphoma decreased after corticosteroid administration, corticotherapy does not exclude valid diagnostic biopsy.

Key words

brain lymphoma – stereotaxic techniques – frameless stereotaxy – stereotactic biopsy – corticosteroids

Úvod

Incidence primárního lymfomu centrálního nervového systému (primary central nervous system lymphoma – PCNSL) dosahuje 2–6 % veškerých nitrolebních tumorů a v současnosti se zvyšuje [1]. Jednou z příčin je zlepšený záchyt nemocných s mozkovým lymfomem díky využití moderních radiologických technik. Další příčinou je ale také vysoká četnost mozkového lymfomu u nemocných s poruchami imunity vč. iatrogenních, kdy např. u imunosuprimovaných nemocných po orgánových transplantacích dosahuje incidence mozkových lymfomů až 22 % [2], s vaskulárně kolagenními chorobami, virózou Epstein-Barrové (EB) a HIV pozitivitou (neurologické komplikace u 6 % HIV pozitivních nemocných, z toho mozkový lymfom 10–30 %) [3–5].

Radiologický obraz mozkového lymfomu při CT i MRI vyšetření je nejednoznačný a velmi variabilní – solitární masa, vícečetné léze (20–40 % nemocných), difúzní postižení mozkové tkáně (připomínající nyní již opuštěnou diagnózu gliomatosis cerebri), bilaterální subependymální infiltráty nebo leptomeningeální postižení [6–8]. Diferenciální diagnóza tedy zahrnuje celou řadu patologických procesů – gliální tumory, mozkové metastázy nebo abscesy, meningeom při leptomeningeálním postižení, zánětlivé onemocnění mozku a změny při roztroušené skleróze, sarkoidóze a vaskulitidě [3]. Možnost lymfomu výrazně podporuje redukce rozsahu tumoru až jeho vymizení po podávání kortikoidů [9].

Vzhledem k závažné prognóze neléčeného onemocnění [10] a pestré diferenciální diagnostice vyvstává do popředí nutnost včasné adekvátní histologické verifikace radiologicky prokázané léze. Výtěžnost biopsie ovlivňuje řada faktorů spojených s perioperační péčí a operačním výkonem. Zde je nutné zmínit především kortikoterapii, kterou je často nutné nasadit v rámci terapie závažného otoku mozku u mozkové expanze. Podle klasické neurochirurgické literatury ale právě kortikoterapie snižuje u nemocných s lymfomem mozku výtěžnost biopsie [11], a proto není doporučováno její zahájení před provedením biopsie [8]. Na druhé straně jiná sdělení tento negativní dopad kortikoterapie na výtěžnost biopsie nepotvrzují [12].

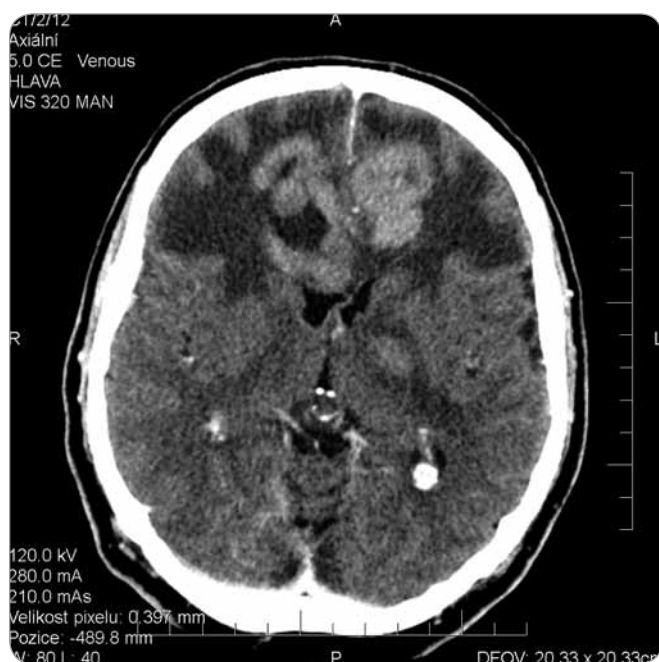
První částí sdělení je rozbor souboru nemocných s biopsicky prokázaným mozkovým lymfomem především z hlediska vlivu kortikoidů na rozsah a radiologické charakteristiky léze. Další částí práce je rozbor skupiny nemocných s nekonkluzivní biopsií a zde bude diskutována možnost neprokázaného lymfomu mozku v této skupině. Na základě uvedených dat bude provedeno vyhodnocení efektu kortikoterapie na diagnostickou výtěžnost stereotaktické biopsie u nemocných s mozkovým lymfomem.

Soubor pacientů a metody

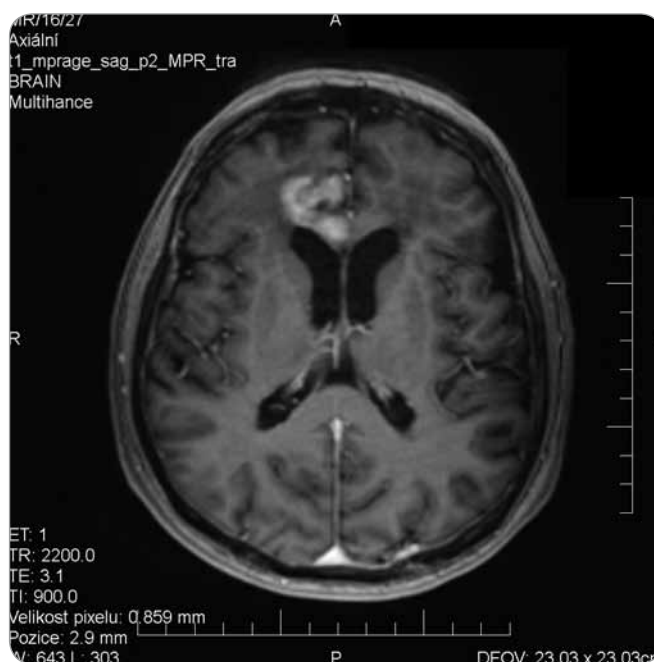
V letech 2006–2016 bylo na pracovišti autorů provedeno celkem 162 stereotaktických biopsií pro suspektní tumor mozku. Rámová stereotaxe (keramický

rám Leibinger, systém Zamorano Dujovny, software Praezis Tatramed) byla použita u 108 nemocných a bezrámové (frameless navigační systémy BrainLab a později Scopis) u 54 nemocných. Obecně byly rámové systémy (považované za přesnější) využívány spíše pro biopsii menších a hluboko uložených lézí, zatímco systémy bezrámové u větších povrchověji uložených lézí, ovšem volba byla ovlivněna i preferencemi operujících neurochirurgů.

Co se týče provedení biopsie, u postkontrastně se sytících lézí s perifokálním hypointenzním otokem v T1W MRI byly vzorky odebírány v blízkém hypodenzním okolí sytící se léze, na jejím okraji a poté v oblasti postkontrastního syčení. V případě, že bylo vytvořeno hypointenzní centrum léze, byl biopsický vzorek odebrán i v této oblasti (vyloučení abscesu, evakuace a drenáž možné pseudocysty). V případě nehomogenně se sytících lézí nebo difúzních infiltrátů s chudým syčením byla snaha provést biopsii především v postkontrastně se sytících oblastech. Velká pozornost byla věnována vztahu plánované trajektorie pro zavedení biopsické kanyly k cévním strukturám, zvláště u lézí postihujících oblast bazálních ganglií. S odstupem několika hodin po provedené biopsii bylo vždy provedeno kontrolní CT vyšetření k vyloučení hemoragické komplikace a k lokalizaci stop po biopsii (bublinky vzduchu nebo drobná hypertenzní stopa krve v místě odběru).



Obr. 1. Rozsáhlý víceložiskový expanzivní proces postihující oba frontální laloky a bazální ganglia vlevo.



Obr. 2. Vyšetření MRI s odstupem 19 dnů při kortikoterapii – výrazná regrese nálezu, pouze reziduální postkontrastní syčení v oblasti mediální části frontálního laloku vpravo.

Výsledky

Prvním krokem byla identifikace nemocných s biopsicky prokázaným mozkovým lymfomem v celém souboru stereotaktických biopsií pro suspektní tumor mozku. Diagnóza mozkový lymfom byla stanovena u 13 nemocných (5 mužů, 8 žen; průměrný věk 73,0 roku; rozmezí 49–85 let). Ve skupině nemocných s rámovou biopsií byl mozkový lymfom prokázán v 9 případech (8,3 %). Ve skupině bezrámových biopsií byla diagnóza mozkového lymfomu stanovena u 4 nemocných (7,4 %). Nejčastěji byly postiženy subkortikální struktury bílé hmoty (4 nemocní). U 3 nemocných byla postižena oblast bazálních ganglií a u stejného počtu corpus callosum. U 2 nemocných bylo prokázáno postižení obou hemisfér mozku (bazální ganglia vpravo a subkortikální oblast vlevo u prvního a obou frontálních laloků a bazálních ganglií vlevo u druhého nemocného) a u poslední nemocné byla přítomna infiltrace prakticky celé hemisféry. U 1 nemocné s postižením corpus callosum se jednalo o sekundární lymfom při prokázaném postižení krčních uzlin (7,7 %).

Pooperační průběh byl u všech nemocných s výjimkou časného pooperačního epileptického záchvatu u 1 ne-

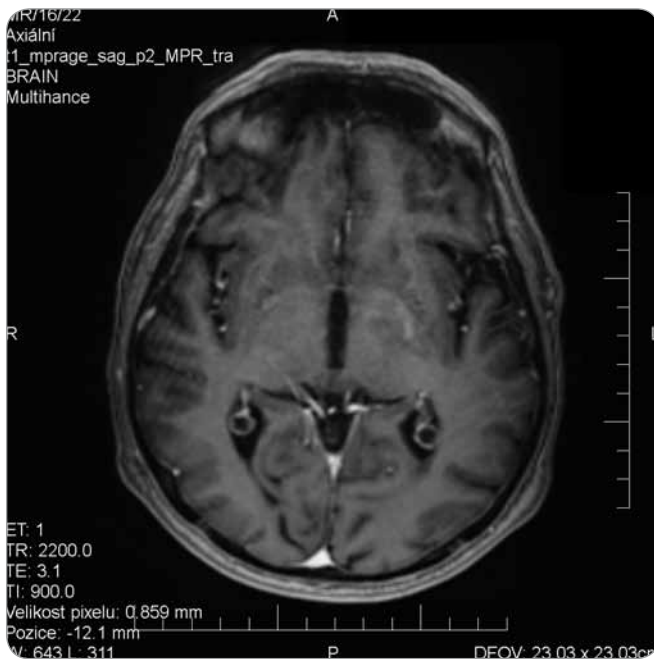
mocné bez komplikací. Histologickým nálezem u všech nemocných byl maligní non-hodgkinský difúzní velkobuněčný B lymfom. Po obdržení histologického nálezu byli nemocní ihned konzultováni na Interní hematologickou kliniku LF MU FN Brno s následným převzetím do péče tohoto pracoviště.

Podávání kortikoidů v indikaci anti-edematózní terapie nebylo před výkonem přerušeno u 10 nemocných. U těchto nemocných bylo prováděno hodnocení dynamiky léze při podávané kortikoterapii, kdy jsme porovnávali rozsah léze na vstupním MRI vyšetření a plánovací MRI studii pro potřeby stereotaktické biopsie. Průměrný odstup mezi oběma vyšetřeními byl 14,6 dne (rozmezí 1–21 dnů). V tomto období nedošlo k pozorovatelné změně rozsahu léze a intenzity postkontrastního syčení u 2 nemocných, regrese velikosti léze o < 20 % původních rozměrů byla pozorována u 3 nemocných a regrese léze o > 50 % původních rozměrů byla zjištěna u 3 nemocných (obr. 1–4). U 5 nemocných byla také pozorována výrazná regrese postkontrastního syčení. U 1 nemocné byl interval mezi vstupním CT vyšetřením a plánovací MRI studií 24 hod a v tomto krátkém intervalu ke změně velikosti nebo charakteru léze nedošlo. Dia-

gnosticky výtěžný vzorek byl získán i u nemocného, u kterého byl dlouhodobě pro chronickou obstrukční plicní nemoc podáván prednison. Kortikoterapie zásadně ovlivnila terapeutický plán u nemocného, který byl indikován k biopsii parietální expanze vpravo. Při ponechané kortikoterapii indikované pro symptomatický otok mozku byla na navigační MRI studii provedené těsně před plánovanou biopsií zjištěna úplná regrese postkontrastně se sytící léze, což vedlo k odložení operace. Za 2 měsíce po vysazení kortikoidů byla na MRI a CT znovu patrná postkontrastně se sytící léze ve stejné lokalizaci a provedená biopsie prokázala difúzní velkobuněčný B lymfom mozku. U zbývajících 2 nemocných nebyly kortikoidy před biopsií podávány.

Dalším krokem byla analýza podskupiny nemocných s nekonkluzivním výsledkem stereotaktické biopsie s cílem zjistit, zda se u některých z těchto nemocných nemohlo jednat o mozkový lymfom.

V souboru nemocných s rámovou biopsií nebylo možné na jejím základě učinit diagnózu u 7 nemocných a ve skupině bezrámových biopsií u 1 nemocného. U 5 nemocných klinický průběh po biopsii, nález při operační revizi z kraniotomie a v neposlední řadě i pitevní nález



Obr. 3. Prakticky kompletní regrese postkontrastního syčení léze bazálních ganglií vlevo.



Obr. 4. Plánovací CT scan pro stereotaktickou rámovou biopsii. Histologicky potvrzen difúzní velkobuněčný B lymfom mozku.

diagnózu mozkového lymfomu jednoznačně vyloučily. Navíc se u žádného z těchto nemocných před biopsií o možnosti mozkového lymfomu neuvažovalo.

U polymorbidní nemocné byl pokus o biopsii tuhé léze v oblasti tentoriální incisury (primárně zvažován meningiom, možnost i metastázy Grawitzova tumoru) komplikován značným krvácením, které si vynutilo předčasné ukončení výkonu, naštěstí bez následků pro nemocnou. U nemocného s předpokládanou mozkovou metastázou stereobiopsie zachytila pouze nekrotickou tkáň a až pitevním nálezem prokázal plicní karcinom. U jiného nemocného nebyly při stereotaktické evakuaci atypického hematomu vzbuzujícího naléhavé podezření na prokrvácený tumor zachyceny nádorové buňky a předpokládaný glioblastom byl prokázán až při resekčním výkonu. U dalšího nemocného s velmi cévnatou lézí v oblasti mezencefala byla při pokusu o biopsii jejího okraje zachycena pouze gliotická tkáň a až pitevním nálezem po velmi rychlé progresi klinického stavu prokázal glioblastom mezencefala. U poslední nemocné biopsie drobné cystické léze frontálně sice neprokázala nádorovou tkáň, ale dlouhodobě stacionární klinický a radiologický obraz potvrzuje podezření na postmalatickou pseudocystu.

U tří nemocných s ne zcela konkluzivními výsledky biopsie byla před provedením biopsie na základě radiologického nálezu zvažována i možnost mozkového lymfomu.

U první nemocné, ženy ve věku 70 let s rozsáhlou hypodenzní lézí parietookcipitálně vpravo s nehomogenním diskrétním syčením, byla po komplexním došetření stanovena diagnóza autoimunitní vaskulitidy s přítomností ANCA protilátek (anti-neutrophil cytoplasmic antibody). Před výkonem nebyly podávány kortikoidy. Nemocná nebyla onkologicky léčena a po celou dobu pooperačního sledování (4 roky) byla klinicky ve stabilizovaném stavu.

U další nemocné ve věku 47 let byla indikována stereobiopsie výrazně se sytící léze v parietálním laloku s rozsáhlým perifokálním otokem, kdy radiolog a neurochirurg zvažovali možnost lymfomu mozku. I když pooperační CT kontrola potvrdila korektní lokalizaci míst odběru, výsledkem biopsie byla gliotická a zánětlivě změněná tkáň. Na kontrolním CT mozku s odstupem měsíce po biopsii při vysazené kortikoterapii byla evidentní regrese rozsahu léze. Navíc CT plic prokázalo rozsáhlou neřešitelnou cévní malformaci s trombózou v oblasti plicních žil. Na kontrolním MRI s odstu-

pem 1 měsíce po zmíněném CT mozku stále při vysazené kortikoterapii byla evidentní další regrese nálezu. Tento vývoj spolu s nálezem plicní cévní malformace a trombotických změn plicních žil podporuje úvahu o zánětlivé nebo postembolizační etiologii léze.

U poslední nemocné, ženy ve věku 72 let s postupně se rozvíjející lehkou pravostrannou hemiparézou, CT a následně MRI prokázalo nehomogenně se sytící lézi v oblasti bazálních ganglií vlevo, kdy byl zvažován především mozkový lymfom. K výkonu byla nemocná z referujícího pracoviště přeložena s kortikoterapií. Histologické vyšetření odebraného materiálu prokázalo struktury šedé hmoty mozkové s infiltrací směsnou populací malých B a T lymfocytů a s nápadnou tvorbou perivaskulárních plášťových lymfocytárních infiltrátů. Na základě tohoto nálezu byla v diferenciální diagnostice zvažována především možnost encefalitidy, demyelinizační onemocnění bylo považováno za málo pravděpodobné a známky vaskulitidy nebyly zastiženy. I když nález směsné populace B a T lymfocytů přímo nepodporoval diagnózu mozkového lymfomu, popisovaný záchyt objemných perivaskulárních infiltrátů nevylučoval možnost odběru tkáně z okraje lymfomové proli-

ferace s přítomností nenádorového pozadí. K dalšímu konzultačnímu a molekulárnímu vyšetření byl materiál zaslán do Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, ovšem nejednoznačný výsledek imunohistochemického i molekulárního vyšetření neumožnil stanovit jasnou diagnózu. Konzultant zvažoval především infekční postižení (vč. neuroboreliózy) nebo autoimunní onemocnění a nevyloučil možnost infiltrace při diseminaci spíše low-grade B lymfomu. O difuzní velkobuněčný B lymfom mozku se podle konzultanta nejednalo.

Možnost mozkového lymfomu nepotvrdil ani další klinický průběh. Při dalších MRI vyšetřeních s odstupem 3 a 5 měsíců po provedené biopsii byla zřejmá postupná regrese rozsahu léze i při postupně vysazované kortikoterapii, která byla ukončena po prvním kontrolním MRI vyšetření. Na MRI provedeném s odstupem 1 roku po biopsii již nebyly patrné známky postkontrastně se sytící léze. Při zpětném zhodnocení se jeví jako pravděpodobná spíše možnost autoimunního onemocnění nebo zánětlivého procesu.

Diskuze

Termín lymfom CNS se v literatuře objevuje roku 1975, kdy nahradil dřívější názvy jako mikrogliom, reticular cell sarcoma nebo perivaskulární sarkom (Baileyho klasifikace). Tyto názvy odrážely dobovou nejistotu týkající se histologického původu těchto nádorů. Většina PCNSL jsou difuzní velkobuněčné B lymfomy (> 95 %). T lymfomy jsou výjimečné [3], i když Choi et al uvádějí jejich četnost v souboru PCNSL 16,7 % [13]. Ve vlastním souboru nebyl nemocný s T lymfomem zachycen.

K postižení mozku lymfomem může dojít i sekundárně při primárním ložisku mimo CNS, což je popsáno u 1–9 % primárně extracerebrálních lymfomů [6,9]. V našem souboru byl sekundární lymfom prokázán u jediné nemocné.

Primárním výkonem při podezření na mozkový lymfom je biopsie, většinou s využitím rámové nebo bezrámové stereotaxe. Určitou výjimkou je článek autorů Dubuisson et al, kteří u 33 % nemocných indikovali otevřenou biopsii ložiska z kraniotomie [14]. I když z obecného

hlediska nebyl prokázán přínos resekcí výkonů s cílem debulkingu tumoru, nemocní s rozsáhlými ohraničenými a chirurgicky dostupnými lézemi mohou z resekcí výkonu profitovat [15].

Podíl lymfomů v souboru stereotaktických biopsií popsaném Sawinem et al dosahuje 11,6 % [16]. Podobnou četnost prokazuje i novější sdělení Binnahila et al – 12,4 % [12]. Oba údaje a naše výsledky (8,3 % mozkových lymfomů u rámových a 7,4 % u bezrámových biopsií) převyšují literárně uváděný podíl mozkových lymfomů na celkovém počtu primárních mozkových nádorů (2–6 %), což potvrzuje dominantní úlohu stereobiopsie v neurochirurgické terapii lymfomu mozku.

Charakteristickým a z hlediska diferenciální diagnostiky a volby místa odběru biopsie velmi důležitým rysem mozkových lymfomů je regrese nádorové masy po podání kortikosteroidů, kdy může dojít až k úplnému vymizení tumoru. Zde stojí za zmínku starší sdělení Vaquera et al, kteří popsali nemocného s CT verifikovanou mozkovou expanzí, která nebyla prokázána při operační revizi provedené po dlouhodobé kortikoterapii [17]. Někdy se v této souvislosti používá i termín ghost tumors [18]. Rozsah regrese postkontrastně se sytící léze při kortikoterapii ovšem není konstantní, jak ukazují i naše výsledky, i když po relativně krátkém trvání kortikoterapie (nejčastěji okolo 14 dnů).

Histologický korelát těchto radiologických změn popsal Choi et al. U nemocných s biopsií mozkového lymfomu provedenou po podávání kortikoidů v trvání 2–18 dnů byla prokázána axonální destrukce a reaktivní glióza s různě rozsáhlou infiltrací lymfocyty (B i T) a mikrofágy. Selektivní destrukci nádorových buněk odpovídal nálezní rozptýlených malých obličných buněk s pyknotickými nebo fragmentovanými jádry [13].

Regrese rozsahu postkontrastně se sytícího ložiska při kortikoterapii není ovšem výlučnou charakteristikou mozkových lymfomů. Zaki et al u dvou nemocných s prokázaným multifonním glioblastomem popsali atypický postkontrastní enhancement, který po podání kortikoidů zmizel, ovšem postkontrastní sytění se objevilo v jiné oblasti. Za příčinu považují stabilizaci částečně na-

rušené hematoencefalické bariéry, což může odpovídat i regresi intenzity postkontrastního sytění popsané u většiny našich pacientů po kortikoterapii [19].

Výše popsané regresivní změny při kortikoterapii s úbytkem nádorových buněk mohou zásadním způsobem ovlivnit výtěžnost biopsie. Ovšem některá recentní data přinášejí poněkud odlišný pohled. Binnahil et al analyzovali soubor 155 nemocných po biopsii mozkové expanze, z nichž bylo 135 před výkonem léčeno kortikoidy. PCNSL byl korektně diagnostikován u 15 ze 16 nemocných léčených kortikoidy a u 5 z 5 nemocných, u kterých kortikoidy podávány nebyly. U nemocného s nediagnostickým vzorkem prokázalo vyšetření PCR (polymérase chain reaction) lymfoproliferativní onemocnění odpovídající PCNSL. Autoři uzavírají, že jejich zjištění zpochybňuje nutnost vysazení kortikoterapie před stereobiopsií u nemocných s podezřením na lymfom mozku [12]. Na druhé straně ve sdělení Portera et al bylo nutné biopsii opakovat u 8 z 68 nemocných (12 %) s mozkovými lymfomy, u kterých byly podávány kortikoidy. Zde je ale nutné uvést, že ve skupině nemocných bez kortikoidů podíl nediagnostických biopsií dosahoval rovněž relativně vysoké hodnoty – 13 % [20]. V našem souboru nemocných s biopsií prokázaným mozkovým lymfomem je podíl pacientů s kortikoterapií ponechanou před biopsií 76,9 % a i po odečtení nemocného s dlouhodobou kortikoterapií pro plicní onemocnění dosahuje 69,3 %. U jediného nemocného došlo v souvislosti s kortikoterapií k úplné regresi postkontrastně sytící se léze, což vedlo kodložení již naplánované biopsie. U žádného nemocného nebylo nutné biopsii opakovat.

Při biopsii s využitím rámové stereotaxe je plánování biopsie provedeno na základě vyšetření provedeného v den operace u nemocného s připevněným rámovým systémem. Situace je odlišná u stereotaxe bezrámové, kdy je možné pro plánování využít i starší radiologickou studii, pokud splňuje podmínky navigačního systému. I když u žádného z našich nemocných s výraznou regresí rozměrů léze přesahujících 50 % nebyla doba kortikoterapie kratší než 14 dnů,

je nutné interval mezi plánovací studií a provedením biopsie neprodlužovat. Jako příklad uvádíme práci Binnahila et al, v níž byl průměrný interval MRI – biopsie 4 dny [12]. V našem souboru nebyl u žádného nemocného s bezrámovou biopsií interval plánovací vyšetření – biopsie delší než týden.

Pokud se týče tří nemocných s biopsií nepotvrzeným naléhavým podezřením na mozkový lymfom, u první nemocné byl nálezu uzavřen jako autoimunní vaskulitida s přítomností ANCA protilátek, což potvrdil i následný klinický průběh – stabilizovaný klinický stav bez onkologické terapie a podávání kortikoidů. Při hodnocení druhé nemocné je sice nutné uvést, že literární data popisují možnost regrese až remise mozkového lymfomu i bez kortikoterapie [21], ale dynamika vývoje radiologického nálezu spolu s prokázanou plicní malformací s četnými trombozovanými žilami s postižením i plicních žil umožňuje se přiklonit k cévnímu postižení mozku při opakovaných embolizacích z plicních žil do mozkového řečiště vč. možnosti infikovaného embolu. U třetí nemocné je nejzásadnějším klinickým argumentem svědčícím proti možnosti mozkového lymfomu především dynamika nálezu v MRI s postupnou regresí až vymizením léze i při vysazení kortikoterapie s remisí trvající 2 roky, i když jsou popisovány relapsy mozkových lymfomů po iniciální spontánní remisí trvající 4 a 2 roky [22].

Pokud se týče nových technik MRI, především 1H MRI spektroskopie, jejich potenciální přínos spočívá hlavně v neinvazivním odlišení mozkových lymfomů od jiných expanzivních procesů CNS, především high-grade gliomů. Toto může být výhodné u velmi rizikových nemocných, u kterých může být takto stanovena rámcová diagnóza bez nutnosti invazivního výkonu [23]. Setzer et al zjistili pro techniku 1H MRI spektroskopie 100% pozitivní prediktivní hodnotu pro low-grade gliomy, a naopak nejvyšší negativní prediktivní hodnota byla zjištěna u nemocných s mozkovými metastázami a právě lymfomy mozku [24]. Z novějších literárních dat je možné citovat nedávno publikované sdělení Aburana

et al, podle kterého mohou být poměry Glu/Cr, Glu/Glu + Gln a Cho/Cr užitečné pro odlišení glioblastomu a mozkového lymfomu [25].

Závěr

Možnost mozkového lymfomu je nutné v rámci předoperační diferenciálně diagnostické rozvahy zvážit především při postižení paraventriculární oblasti, hlubokých struktur mozku a mening. Úlohou neurochirurga v terapii lymfomu mozku je bezpečný odběr průkazných reprezentativních vzorků patologické tkáně. Výhodou stereotaktické biopsie (rámové nebo bezrámové) je plánování bezpečné trajektorie na základě aktuálního obrazu patologického procesu. Navíc provedení plánovací studie těsně před biopsií umožňuje vyhodnocení dynamiky obrazu onemocnění v čase.

Naše výsledky sice vycházejí z limitního souboru, ale přesto adekvátně doplňují literární data, která na podobně rozsáhlých souborech ukazují, že kortikoterapie výrazně nezvyšuje pravděpodobnost nediagnostické biopsie u nemocných s mozkovým lymfomem, i když podávání kortikoidů nepochybně ovlivňuje velikost a postkontrastní syčení nádorového ložiska. Za předpokladu adekvátního načasování plánovacího vyšetření a především provedení stereotaktické biopsie získané výsledky nepotvrzují nutnost vysazení kortikoterapie nasazené pro mozkový edém a expanzivní chování mozkového tumoru před biopsií při podezření na mozkový lymfom.

Literatura

1. van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dick JA et al. Primary central nervous system lymphomas: incidence and survival in the Southern and Eastern Netherlands. *Cancer* 2002; 94(5): 1548–1556.
2. Penn I, Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; 59(2): 240–244.
3. Kozler P (ed). Intrakraniální nádory. 1. vyd. Praha: Galén 2007.
4. Gerstner E, Batchelor T. Primary CNS lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(5): 689–700. doi: 10.1586/1473 7140.7.5.689.
5. Černý R, Kapla J, Machala L. Ložiskové léze CNS u pacientů s HIV infekcí. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(4): 374–378.
6. Cellina M, Fetoni V, Baron P et al. Unusual primary central nervous system lymphoma location involving the fourth ventricle and hypothalamus. *Neuroradiol J* 2015; 28(2): 120–125. doi: 10.1177/1971400915576671.

7. Furusawa T, Okamoto K, Ito J et al. Primary central nervous system lymphoma presenting as diffuse cerebral infiltration. *Radiat Med* 1998; 16(2): 137–140.
8. Vokurka S, Tupý R, Boudová L et al. Klinické, histopatologické a zobrazovací charakteristiky non-hodgkinských lymfomů u pacientů s postižením mozku. *Klin Onkol* 2013; 26(5): 348–353.
9. Mansour A, Qandeel M, Abdel-Razeq H et al. MR imaging features of intracranial primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Cancer Imaging* 2014; 14(1): 22. doi: 10.1186/1470-7330-14-22.
10. Pánková J, Benešová E, Kleiner P et al. Primární lymfom centrální nervové soustavy. *Klin Onkol* 1998; 11(4): 112–115.
11. Geppert M, Ostertag CB, Seitz G et al. Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. *Acta Neuropathol* 1990; 80(6): 629–634.
12. Binnahil M, Au K, Lu JQ et al. The influence of corticosteroid on diagnostic accuracy of biopsy for primary central nervous system lymphoma. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(5): 721–725. doi: 10.1017/cjn.2016.255.
13. Choi YL, Suh YL, Kim D et al. Malignant lymphoma of the central nervous system: difficult histological diagnosis after glucocorticoid therapy prior to biopsy. *Clin Neuropathol* 2006; 25(1): 29–36.
14. Dubuisson A, Kaschten B, Lénelle J et al. Primary central nervous system lymphoma report of 32 cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107(1): 55–63. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.03.005.
15. Liu BL, Cheng JX, Zhang X et al. Limited role of surgery in the management of primary central nervous system lymphoma. *Oncol Rep* 2009; 22(3): 439–449.
16. Sawin PD, Hitchon PW, Follet KA et al. Computer imaging – assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol* 1998; 49(6): 640–649.
17. Vaquero J, Martínez R, Rossi E et al. Primary cerebral lymphoma: the „ghost tumor“. Case report. *J Neurosurg* 1984; 60(1): 174–176. doi: 10.3171/jns.1984.60.1.174.
18. Korner S, Raab P, Brandis A et al. Spontaneous regression of an intracerebral lymphoma (ghost tumor) in a liver-engrafted patient. *Neurologist* 2011; 17(4): 218–221. doi: 10.1097/NRL.0b013e318220c666.
19. Zaki HS, Jenkinson MD, Du Plessis DG et al. Vanishing contrast enhancement in malignant glioma after corticosteroid treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(8): 841–845. doi: 10.1007/s00701-004-0282-8.
20. Porter AB, Giannini C, Kaufmann T et al. Primary CNS lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: a pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary CNS lymphoma. *Ann Neurol* 2008; 63(5): 662–667. doi: 10.1002/ana.21366.
21. Hernández Rubio L, Giner Bernabeau JC, Perez Sempere A. Primary cerebral lymphoma with spontaneous remission. *Neurologia* 2013; 28(2): 123–126. doi: 10.1016/j.nrl.2011.08.002.
22. Al-Yamany M, Lozano A, Naq S et al. Spontaneous remission of primary central nervous system lymphoma: report of 3 cases and discussion of pathophysiology. *J Neurooncol* 1999; 42(2): 151–159.
23. Taillibert S, Guillemin R, Menuel C et al. Brain lymphoma: usefulness of the magnetic resonance spectroscopy. *J Neurooncol* 2008; 86(2): 225–229. doi: 10.1007/s11060-007-9468-2.
24. Setzer M, Herminghaus S, Marquardt G et al. Diagnostic impact of proton MRI – spectroscopy versus image guided stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149(4): 379–386. doi: 10.1007/s00701-007-1126-0.
25. Aburano H, Ueda F, Yoshie Y et al. Differences between glioblastomas and primary central nervous system lymphomas in 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Jpn J Radiol* 2015; 33(7): 392–403. doi: 10.1007/s11604-015-0430-5.

Kognitívne deficity onkologických pacientov s hematologickými malignitami

Cognitive Deficits in Cancer Patients with Haematological Malignancies

Mikulajová M., Boleková V., Surová K.

Fakulta psychológie, Paneurópska vysoká škola, Bratislava

Súhrn

Východiská: Kognitívne deficity sú jedným z najčastejších nepriaznivých dôsledkov liečby chemoterapiou (CHT). Závěry klinických štúdií poukazujú na tzv. syndróm chemo brain, ktorého symptómy sa manifestujú najmä v oblasti exekutívnych funkcií, rýchlosti spracovania informácií, pamäti, pozornosti či motorického tempa. Empirická evidencia tohto závažného dôsledku CHT však v súčasnosti nie je jednoznačná. **Metódy:** Výskumu sa zúčastnilo 26 onkologických pacientov s hematologickými malignitami, ktorí absolvovali liečbu CHT. Kognitívny výkon bol meraný prostredníctvom dvoch skríningových kognitívnych testov – Mini-Mental State Examination (MMSE) a Montrealský kognitívny test (Montreal cognitive assessment – MoCA). **Výsledky:** Kognitívny deficit sme prostredníctvom MMSE zistili u 34,6 % pacientov. Avšak na základe výsledkov v teste MoCA sme identifikovali miernu alebo stredne ťažkú kognitívnu poruchu až u 80,7 % pacientov. Najvyššiu chybovosť sme zistili v úlohách zameraných na pamäť, pozornosť, priestorovú orientáciu, exekutívne funkcie a abstrakciu. Kognitívny deficit progreduje s vekom, ale nie s dĺžkou terapie. **Záver:** Deficity v kognitívnych funkciách sa po absolvovaní CHT vyskytujú u nezanedbateľného množstva pacientov, avšak ich diagnostika závisí od citlivosti zvoleného nástroja merania. Skríningové škály poskytujú prvú informáciu o kognitívnom fungovaní pacienta a môžu indikovať potrebu ďalšieho neuropsychologického vyšetrenia. Včasná diagnostika znížených kognitívnych funkcií je predpokladom efektívnej psychologicko-terapeutickej intervencie, ktorá napomáha pacientom rýchlejšie sa vyrovnáť s nežiaducimi následkami liečby CHT.

Key words

chemotherapy – cognitive dysfunction – chemo brain – cognitive screening – neuropsychological tests – psychology

Summary

Background: Cognitive deficits are one of the most common adverse effects of chemotherapy (CHT). Previous reports suggest that this is due to the so-called chemo brain syndrome, the symptoms of which manifest mainly as impairments in executive functions, speed of information processing, memory, attention, and motor speed. However, empirical evidence for these manifestations is currently ambiguous. **Methods:** The research group consisted of 26 cancer patients with haematological malignancies who had undergone chemotherapy treatment. Cognitive performance was measured by two screening cognitive tests, the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Test (MoCA). **Results:** MMSE detected cognitive deficits in 34.6% of patients whereas MoCA identified mild or moderate cognitive impairment in up to 80.7% of patients. The highest error rates were found in tasks focused on memory, attention, spatial orientation, executive functions, and abstraction. Cognitive deficit progressed with age, but not with duration of therapy. **Conclusion:** Deficits in cognitive functions occur in a considerable number of patients after CHT, although the diagnosis depends on the sensitivity of the detection method. Screening scales usually provide the first indication of impaired cognitive functioning and may indicate the need for further neuropsychological examination. Early diagnosis of reduced cognitive functions is a prerequisite for effective psychological intervention to help patients cope with the undesirable effects of chemotherapy treatment more quickly.

Key words

chemotherapy – cognitive dysfunction – chemo brain – cognitive screening – neuropsychological tests – psychology

Autorky deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie nemajú žiadne komerčné 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. PhDr. Marína Mikulajová, CSc.
Fakulta psychológie
Paneurópska vysoká škola
Tomášikova 20
821 02 Bratislava
e-mail: mmikulajova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 4. 7. 2017
Přijato/Accepted: 24. 8. 2017

doi: 10.14735/amko2017443

Úvod

Vývoj nových chemoterapeutík a možností liečby vedie k zníženej úmrtnosti pacientov s rakovinou a tiež k poklesu rizika recidívy ochorenia. Pacienti podstupujúci chemoterapiu (CHT) však aj po ukončení úspešnej liečby často čelia mnohým ťažkostiam a výzvam v každodennom živote. Jedným z najčastejších nepriaznivých dôsledkov CHT je pretrvávajúce oslabenie kognitívnych schopností, ktoré výrazne naruša kvalitu života vyliečených pacientov, komplikuje ich sociálne fungovanie ako aj spätné zaradenie do pracovného života [1].

Narušenie kognitívnych funkcií pacientov po absolvovaní CHT je v zahraničnej literatúre [2–5] nejednotne označované skratkami CRCC (therapy related cognitive changes), CICI (chemotherapy induced cognitive impairment), CRCI (cancer-related cognitive impairment) alebo zjednodušene chemo mozog (chemo brain) či chemo hmla (chemo fog). Tejto závažnej problematike sa venujú aj viacerí českí a slovenskí autori [6,7].

Údaje o výskyte neurokognitívnych porúch, vznikajúcich ako následok onkologických ochorení a liečby sa rôznia, od 16 % až po 75 % pacientov a prežívších s malígnymi nádormi ako napr. prsník, hlava a krk, semenníky či kolorektálny karcinóm (colorectal cancer – CRC) [6,8]. Nie je nám známa štúdia, ktorá by špecificky skúmala fenomén chemo brain u pacientov s hematologickou malignitou.

Syndróm chemo brain je charakteristický ľahkým až stredne závažným úbytkom kognitívnych schopností, a to najmä v oblasti pozornosti, pamäti, učenia, rýchlosti spracovania informácií, exekutívnych funkcií, vizuo-priestorových schopností, reakčného času a motorického tempa [8–10]. Metanalýza tridsiatich štúdií [11] poukazuje na oslabenie kognitívneho výkonu najmä v oblasti verbálnej pamäte a exekutívnych funkcií v porovnaní s normatívnymi dátami ($d = 0,9$) a kontrolnými skupinami ($d = 0,6$). Kognitívny deficit môže byť krátkodobý a v priebehu 1–2 rokov nastáva jeho zníženie [9,12]. Vo viacerých výskumoch však boli zistené pretrvávajúce zmeny v makroštruktúre mozgu

a v kognitívnom výkone v rozmedzí 3–20 rokov po ukončení liečby [13–15].

Patogenéza kognitívneho narušenia v súčasnosti nie je objasnená. Etiológia je zrejme multifaktoriálna, spôsobená interakciou viacerých faktorov, ktoré ovplyvňujú centrálny nervový systém (central nervous system – CNS) a kognitívne schopnosti. Do úvahy prichádza priame neurotoxické poškodenie CNS, zníženie hustoty ciev v hipokampe, genetické predispozície (gén pre apolipoproteín *APOEε4*), endokrinné poruchy, zmena bunkového metabolizmu, oxidatívny stres a poškodenie DNA, znížená úroveň estrogénu a progesterónu v dôsledku CHT navodenej menopauzy u žien, dysregulácia cytokínov, následné zápalové reakcie a narušenie integrity a štruktúry hematoencefalickej bariéry [8,16–18]. Štrukturálne a funkčné zmeny v mozgu sa prejavujú najmä znížením celkového objemu mozgu, ako aj objemu sivej hmoty [14] a zníženou aktivitou v oblasti dorzolaterálneho prefrontálneho kortexu a parahipokampálneho gyrú pri riešení kognitívnych úloh [15], a to aj 10–20 rokov po ukončení liečby.

Empirická evidencia v tejto oblasti však nie je jednoznačná. Závěry metaanalýz výskumných štúdií [5,19] spochybňujú hypotézu o CHT ako jedinej príčine deteriorácie a poukazujú na vysokú frekvenciu (30–40 %) pacientov, u ktorých bol zistený narušený kognitívny výkon už pred zahájením liečby, a to pravdepodobne v dôsledku samotného ochorenia, operácie v celkovej anestézii [5] alebo psychologických faktorov (napr. emočného distresu, najmä depresie) spôsobujúcich zmeny v kognitívnom fungovaní jednotlivca [8]. Pre nejednotnosť zistení a nedostatočnú objasnenosť faktorov spôsobujúcich narušenie kognitívnych funkcií navrhujú Hermelinková et al [19] nahradiť zaužívaný pojem chemo brain označením crisis brain – mozog v kríze.

Nejednoznačný je tiež súvis subjektívneho hodnotenia pacientov a objektívneho posúdenia neuropsychologickými testami, ktoré často nadhodnocujú ich výkon [15,20,21]. Autori Hutchinson et al prehľadovej štúdie [22] uvádzajú, že vzťah medzi subjektívnym a objektívnym posúdením kognitívneho výkonu

sa zistil len v 1/3 empirických štúdií. Zároveň však dodávajú, že aj subjektívne vnímané zhoršenie pamäti či pozornosti ovplyvňuje kvalitu života pacienta a jeho životný štýl. Vnímané oslabenie kognitívnych funkcií môže byť indikátorom psychologického distresu a emočného rozladenia. Subjektívne vnímaný úbytok kognitívnych schopností súvisí s vyčerpaním, úzkosťou, depresiou či prítomnosťou symptómov posttraumatickej stresovej poruchy [18,20,23]. Nesúlad pacientovej výpovede a záverov neuropsychologického vyšetrenia môže byť tiež spôsobený nedostatočnou senzitivitou či nízkou ekologickou validitou použitých nástrojov merania [24]. Cieľom tejto štúdie je zistiť, či u dospelých pacientov, ktorí aktuálne absolvujú CHT na liečbu hematologickej malignity, sa vyskytuje kognitívny deficit, v akých oblastiach sa najviac prejavuje a ako súvisí s vybranými klinickými údajmi a sociodemografickými charakteristikami pacientov. Príspevkom tiež poukazujeme na potrebu voľby citlivého krátkeho kognitívneho testu zo skriningových nástrojov bežne používaných v diagnostike kognitívnych porúch [25,26].

Materiál a metódy

Výskumný súbor a nástroje merania

Výskumný súbor tvorilo 26 onkologických pacientov, ktorí v čase realizácie výskumu boli liečení CHT na hematologickú malignitu na oddelení Kliniky hematológie a onkohematológie UNLP v Košiciach. Výskumu sa zúčastnilo 8 mužov a 18 žien vo vekovom rozpätí 24–81 rokov. Priemerný vek participantov bol $M = 53,5$ rokov ($SD = 16,23$). Rozdiel v priemernom veku mužov ($M = 51,75$; $SD = 9,82$) a žien ($M = 54,28$; $SD = 18,59$) bol zanedbateľný ($p > 0,05$; $r_m = 0,073$). Priemerná dĺžka ochorenia (resp. priemerný počet rokov od stanovenia diagnózy po čas administrácie testov) bol 11,8 roka. Z celkového počtu participantov bolo 57,7 % (15 pacientov) diagnostikovaných pred ≤ 1 rokom, 15,4 % pacientov malo diagnostikovanú a liečenú rakovinu 2 roky. Rovnaký podiel participantov bol diagnostikovaný pred 3 rokmi. Dvaja participant (7,7 %) uviedli dĺžku ochorenia 5 rokov. Vek,

v ktorom u pacientov bolo ochorenie diagnostikované, výrazne varioval (21–78). Z celého súboru absolvovalo transplantáciu 30,8 % pacientov. Ukončené základné vzdelanie uviedli dvaja (7,7 % pacientov). Takmer 2/3 pacientov (65,4 %) majú ukončené stredoškolské vzdelanie a 26,9 % pacientov absolvovalo vysokú školu. Polovica participantov bola v čase výskumu v manželskom zväzku. Druhú, rovnako početnú kategóriu tvorili slobodní, rozvedení a ovdovelí participant. Administrácia dotazníkov zahŕňala oboznámenie s cieľmi výskumu (informovaný súhlas participanta) a vyplnenie dvoch krátkych kognitívnych testov s odstupom 1 dňa.

Test kognitívnych funkcií Mini-Mental State Examination (MMSE) [27] patrí ke štandardným skríningom kognitívnej poruchy u dospeljej populácie. Obsahuje desať úloh zameraných na kognitívne funkcie rozdelené do piatich okruhov – časopriestorová orientácia, pamäť (bezprostredná reprodukcia), pozornosť a kalkúlia, krátkodobá pamäť (oddialená reprodukcia), reč, komunikácia a konštrukčné schopnosti. Úlohou participanta je preukázať orientovanosť v čase (aktuálny dátum, deň v týždni, ročné obdobie apod.) a v priestore (kraj, mesto, názov nemocnice a oddelenia apod.), zapamätať a opätovne si vybaviť názvy troch predmetov, opakovane odčítavať číslo v číselnom rade, pomenovať prezentované predmety, zopakovať vetu, vykonať trojstupňový príkaz, prečítať a vykonať písaný príkaz, napísať zmysluplnú vetu a obkresliť prezentovaný obrazec. Administrácia trvá 6–10 min. Teoretické rozpätie bodov je 0–30. Podľa autorov metódy je rozpätie normálnych výkonov v pásme 24–30 bodov. MMSE sa celosvetovo používa ako referenčný test na skríningovú diagnostiku demencie a na základe jeho výsledkov sa vyhodnocujú napr. pomocné vyšetrenia, štádia ochorenia a medikácia. Bartoš a Ráisová [25] však konštatujú, že test, i keď sa využíva ako referenčný nástroj, je príliš jednoduchý na zachytenie miernej kognitívnej poruchy a pri stanovenom hraničnom skóre 24 bodov podhodnocuje závažnosť kognitívneho deficitu. MMSE metóda prešla od svojho vzniku početnými overovaniami. U nás [26] sa

Tab. 1. Deskriptívna štatistika testov MMSE a MoCA.

MMSE/teoretické maximum	Min.	Max.	Priemer	SD
orientácia/10	4	10	9,38	1,36
pamäť (bezprostredná reprodukcia)/3	2	3	2,96	0,20
pozornosť a počítanie/5	1	5	3,35	1,52
oddialená reprodukcia/3	0	3	2,46	0,99
pomenovanie predmetov/2	1	2	1,92	0,27
opakovanie vety/1	1	1	1,00	0
trojstupňový príkaz/3	0	3	2,65	0,69
čítanie a vykonanie písaného príkazu/1	0	1	0,58	0,50
písanie vety/1	0	1	0,96	0,20
obkresľovanie obrázku/1	0	1	0,54	0,51
celkové skóre/30	17	30	25,85	3,15
MoCA/teoretické maximum				
priestorová orientácia a zručnosť/5	1	5	3,04	1,28
pomenovanie zvierat/3	1	3	2,85	0,46
pozornosť /6	2	6	4,23	1,14
reč – celkové skóre/3	0	3	2,08	0,85
abstrakcia /2	0	2	1,15	0,73
oneskorené vybavovanie slov/5	0	4	0,96	1,34
orientácia /6	6	6	6,00	0
celkové skóre/30	12	27	20,38	3,95

MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal cognitive assessment

v súčasnosti používa v štandardizovanej verzii Molloya a Clarnetta [28] s odporúčanými korekciami pre vek a vzdelanie, pričom všeobecne platí rozpätie – normálne výkony 26–30 bodov, mierna kognitívna porucha 20–25 bodov, stredná 10–19 bodov a závažná 0–9 bodov. U osôb nad 80 rokov a tiež u osôb so vzdelaním ≤ 8 rokov je mediánová hodnota skóre 26. Túto verziu metódy sme použili aj v našom výskume. Test neumožňuje diagnostikovať poruchu exekutívnych funkcií, ktoré súvisia s narušením prefrontálneho kortexu, frontoparietálnych a kortiko-subkortikálnych sietí [29]. Škála je vnútorne konzistentná ($\alpha = 0,91$) a stabilná v čase ($r = 0,79$) [30]. Celkové skóre v teste koreluje so skóre v Montrealskom kognitívnom teste (Montreal cognitive assessment – MoCA) ($r = 0,69$, resp. $r_s = 0,73$ – $0,86$; $p < 0,001$) [31–33] a tiež s dosiahnutým vzdelaním [34].

MoCA slúži na zisťovanie kognitívnych deficitov prostredníctvom siedmi subtestov – vizuálno-priestorové schopnosti a exekutívne funkcie, pomenovanie, pamäť, pozornosť, jazyk, abstrakcia a orientácia [35,36]. Súčasťou administrácie je krátky test cesty, obkresľovanie kocky, test hodín, pomenovanie nakreslených zvierat, oneskorené vybavovanie slov, číselné rady (opakovanie a odpočítavanie), identifikácia písmena, opakovanie viet, hľadanie podobnosti medzi dvojicami slov, zisťovanie verbálnej fluencie a časovo-priestorovej orientácie. Celkové skóre umožňuje orientačne určiť pásmo normálnych výkonov (26–30 bodov), miernu (18–25 bodov), stredne ťažkú (10–17 bodov) a ťažkú kognitívnu poruchu (0–9 bodov). MoCA test je vhodným nástrojom s vysokou senzitivitou a špecificitou (90, resp. 87 % pri hraničnom skóre 26 bodov) na diagnostiku

Tab. 2. Distribúcia participantov podľa výsledného skóre v MMSE a MoCA [27,28,35].

	MMSEFolstein et al, 1975 (kritická hodnota 24 bodov)		MMSEMolloy, Clarnette, 1999 (kritická hodnota 26 bodov)		MoCANasreddine, 2005 (kritická hodnota 26 bodov)	
	početnosti	percentá	početnosti	percentá	početnosti	percentá
pásmo normálnych výkonov	20	76,9	17	65,4	5	19,2
mierna kognitívna porucha	80	23,1	8	30,8	16	61,5
stredne ťažká kognitívna porucha			1	3,8	5	19,2

MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal cognitive assessment

Tab. 3. Rozdiely v celkovom skóre v MMSE v závislosti od pohlavia, dosiahnutého vzdelania a absolvovania transplantácie.

	Pohlavie		Vzdelanie		Transplantácia	
	muži	ženy	stredoškolské	vysokoškolské	áno	nie
M (SD)	26,5 (2,67)	25,56 (3,37)	25,24 (3,53)	27,57 (1,40)	27,13 (1,96)	25,28 (3,44)
medián	27	26,43	26	27,25	26,67	26,50
min.	22	17	17	26	25	17
max.	30	30	30	30	30	30
p	0,538	0,125	0,313			
r _m	0,123	0,320	0,202			

MMSE – Mini-Mental State Examination

miernej kognitívnej poruchy [31]. Autor škály [35] uvádza dobrú vnútornú konzistenciu škály ($\alpha = 0,83$) a test-retestovú reliabilitu ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Výsledné skóre koreluje s dosiahnutým vzdelaním [37].

Porovnanie MoCA a MMSE pri odhaľovaní kognitívneho deficitu u pacientov s Parkinsonovou chorobou bolo predmetom výskumu Bezdíčka et al [32]. Autori použili v oboch testoch rovnakú kritickú hodnotu normálnych výkonov ≥ 26 bodov. Keďže v tomto výskume bola zahrnutá aj kontrolná skupina zdravých dospelých, naše zistenia orientačne porovnáme s výsledkami tejto štúdie.

Výsledky

Teoretické rozpätie v obidvoch administrovaných testoch je 0–30 bodov. Empirické rozpätie v teste MMSE bolo 17–30 (medián 26,56). V teste MoCA žiaden participant nedosiahol najvyšší možný počet bodov (empirické rozpätie – 12–27, medián 19,57). V tab. 1 uvá-

dzame deskriptívnu štatistiku pre jednotlivé subtesty oboch dotazníkov.

Reliabilita sumačného indexu v MMSE bola nízka $\alpha = 0,502$. Hodnota Cronbachovho koeficienta vnútornej konzistencie v MoCA je akceptovateľná ($\alpha = 0,691$) a porovnateľná s údajmi Bezdíčka et al ($\alpha = 0,72$) [32]. Zistili sme silný vzťah medzi sumačnými indexami oboch dotazníkov ($r_s = 0,723$, $p < 0,001$).

Kognitívny deficit u pacientov s hematologickou malignitou

Rozdelenie participantov do jednotlivých kategórií z hľadiska závažnosti kognitívneho deficitu uvádzame v tab. 2. Na základe celkového skóre v teste MMSE bolo pri použití „tradičnej“ kritickéj hodnoty 24 bodov až 76,9 % participantov zaradených do pásma normálnych výkonov. Po aplikácii kritérií Molloya a Clarnetta [28] percento pacientov bez kognitívneho deficitu kleslo na 65,4 %. Miernu kognitívnu poruchu sme zistili u 30,8 % a stredne ťažkú kognitívnu poruchu u 3,8 % participantov.

Na základe celkového skóre v teste MoCA sme zistili mierny kognitívny deficit takmer u 2/3 participantov (61,5 %), zatiaľ čo len piati participant boli zaradení do pásma normálnych výkonov. U piatich participantov sme zistili stredne ťažkú kognitívnu poruchu.

Vzťah kognitívneho výkonu k vybraným sociodemografickým charakteristikám a klinickým údajom

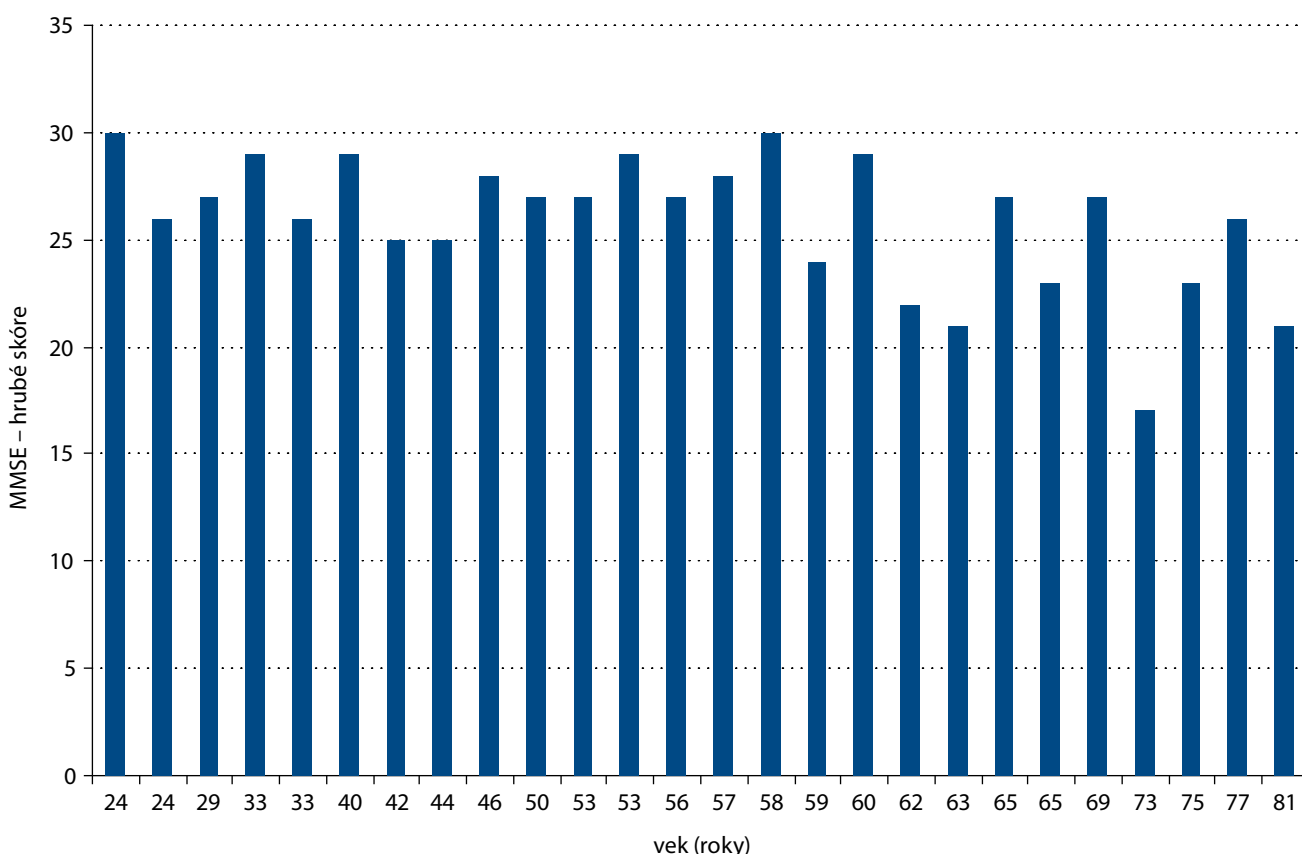
Deskriptívne štatistiky v jednotlivých kategóriách participantov uvádzame v tab. 3 a 4. Muži dosiahli vyššie skóre (medián 27, resp. 21) ako ženy (medián 26,43, resp. 19,20), avšak rozdiel bol len veľmi malý v MMSE ($r_m = 0,123$) aj v MoCA ($r_m = 0,134$). Rozdiely medzi participantmi s ukončeným stredoškolským a vysokoškolským vzdelaním boli stredne veľké ($r_m = 0,32$ a $r_m = 0,353$) v prospech druhej skupiny.

Celkové skóre v teste MMSE silno koreluje s vekom participantov ($r_s = -0,449$, $p < 0,01$), avšak nie s dĺžkou ochore-

Tab. 4. Rozdiely v celkovom skóre v MoCA v závislosti od pohlavia, dosiahnutého vzdelania a absolvovania transplantácie.

	Pohlavie		Vzdelanie		Transplantácia	
	muži	ženy	stredoškolské	vysokoškolské	áno	nie
M (SD)	21,13 (3,87)	20,06 (4,05)	19,59 (3,84)	22,71 (4,07)	21,88 (3,44)	19,72 (4,07)
medián	21	19,20	19	23	22,33	18,86
min.	15	12	12	16	16	12
max.	26	27	26	27	26	27
p	0,502		0,09		0,154	
r_m	0,134		0,353		0,285	

MoCA – Montreal cognitive assessment



Graf 1. Skóre v MMSE podľa veku participantov.

MMSE – Mini-Mental State Examination

nia ($r_s = 0,029$, $p > 0,05$). So vzrastajúcim vekom klesá tiež výkon v teste MoCA ($r_s = -0,506$, $p < 0,01$). Vzťah s dĺžkou ochorenia bol opäť zanedbateľný ($r_s = 0,057$, $p > 0,05$). Hrubé skóre jednotlivých participantov a ich vek uvádzame v grafoch 1 a 2. Z grafu 2 vidíme, že v teste MoCA i pri poklese výkonov s vekom sa kognitívny deficit vyskytuje

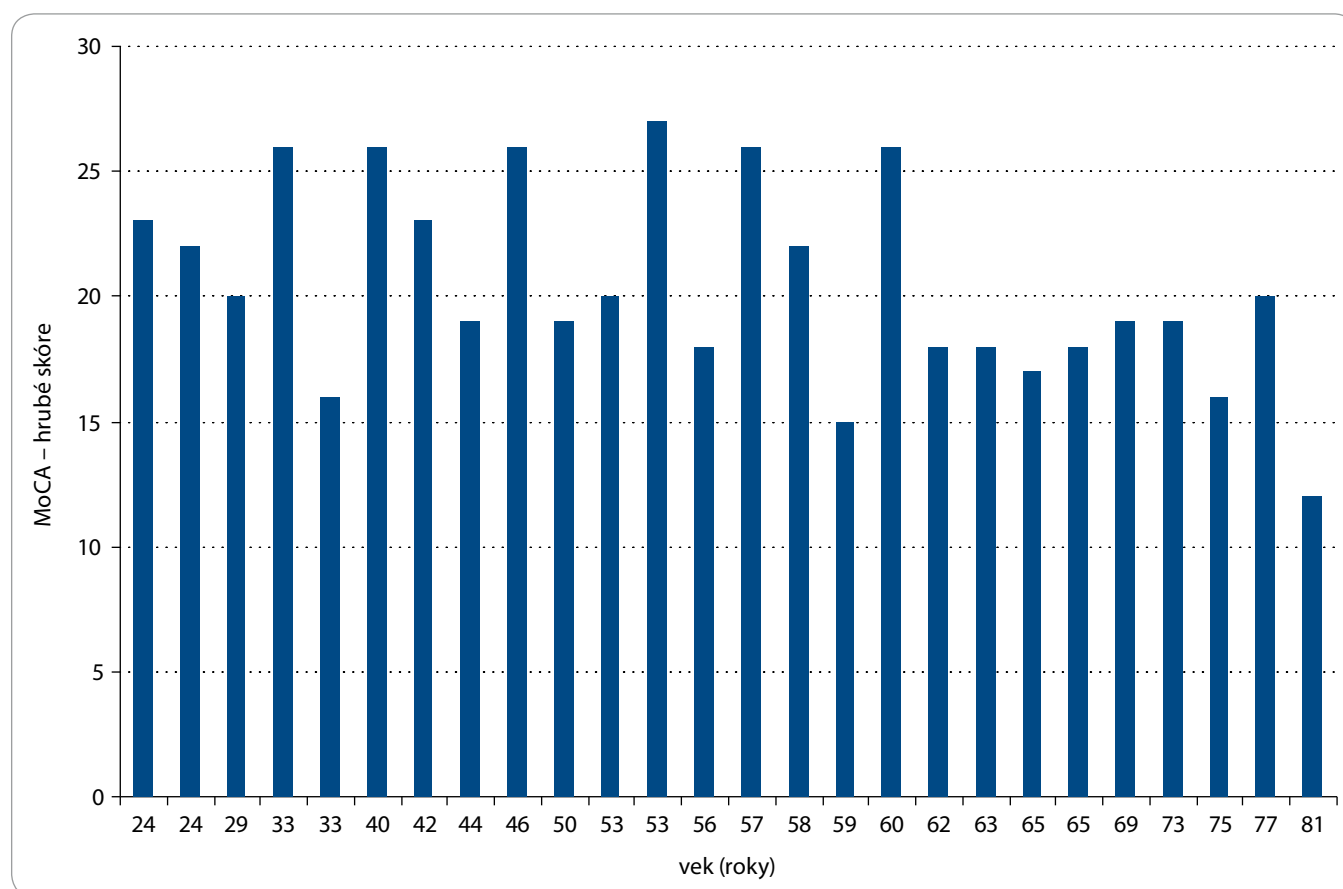
aj u pacientov mladých a v strednom veku.

V našom súbore bolo 8 z 26 pacientov po transplantácii. Z hľadiska vecnej signifikancie konštatujeme malé rozdiely v kognitívnom deficite v závislosti od absolvovania transplantácie ($r_m = 0,202$ pre MMSE a $r_m = 0,285$ pre MoCA). Participant, ktorí absolvovali transplantá-

ciu, skórovali vyššie v teste MMSE (medián1 26,67, medián2 26,50) aj v teste MoCA (medián1 22,33, medián2 18,86).

Porovnanie výsledkov MMSE a MoCA

Až 46 % participantov, ktorých sme podľa výkonu v MMSE označili ako kognitívne intaktných (pásmo normálu), boli na zá-



Graf 2. Skóre v MoCA podľa veku participantov.
MoCA – Montreal cognitive assessment

Tab. 5. Distribúcia participantov v kategóriách podľa MMSE a MoCA.

		MoCA			spolu
		pásma normálnych výkonov (26–30 bodov)	mierna kognitívna porucha (18–25 bodov)	stredne ťažká kognitívna porucha (10–17 bodov)	
MMSE (kritériá podľa Molloya a Clareta)	pásma normálnych výkonov (26–30 bodov)	5	10	2	17
	mierna kognitívna porucha (20–25 bodov)	0	5	3	8
	stredne ťažká kognitívna porucha (10–19 bodov)	0	1	0	1
spolu		5	16	5	26

MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal cognitive assessment

klade celkového skóre v teste MoCA zaradení do skupiny s miernou (10 participantov) alebo stredne ťažkou kognitívnu poruchou (2 participant). U 3 participantov sme zistili stredne ťažkú kognitívnu poruchu v MoCA, avšak len mierny kogni-

tívny deficit v MMSE. Rozdiely medzi distribúciami boli stredne veľké ($V = 0,310$). Počty participantov v jednotlivých kategóriách uvádzame v tab. 5.

V tab. 6 a 7 uvádzame chybovosť v jednotlivých subtestoch, ktorá je vyjadrená

ako percento z celkového počtu participantov ($n = 26$). Za chybu sme považovali každú stratu bodu v danej dimenzii. Pre orientačné porovnanie uvádzame tiež chybové profily skupiny starších zdravých participantov ($n = 34$, prie-

merný vek 68,5 rokov, vekové rozpätie 48–93) z výskumu Bezdíčka et al [32]. V teste MMSE sme zistili najväčšiu chybovosť v subtestoch pozornosť a počítanie (65,4 %), obkresľovanie obrázku (42,3 %) a čítanie a vykonanie písaného príkazu (42,3 %). V teste MoCA žiadny participant nedosiahol plný počet bodov v subteste oddialená reprodukcia, tj. nezopakoval päť zadaných podnetových slov po určitom časovom odstupe. Vysokú chybovosť sme zistili aj v teste hodín (76,9 %), subtestoch abstrakcia (65,4 %), odpočítavanie (57,7 %) a test cesty (53,8 %). Deficity sú teda verbálnej i neverbálnej povahy a zahŕňajú pamäť a logické myslenie, pozornosť a vizuo-priestorové schopnosti. V uvedených dimenziách (s výnimkou oddialenej reprodukcie) sme zároveň zistili najväčšie rozdiely v porovnaní so skupinou zdravých participantov z výskumu Bezdíčka et al [32].

Diskusia

V dôsledku zvyšujúceho sa počtu pacientov, ktorí v minulosti úspešne absolvovali liečbu CHT, sa v posledných dvoch desaťročiach venuje zvýšená pozornosť kvalite života prežívajúcich pacientov. Tá je v mnohých prípadoch narušená zmenami nálad, vyčerpanosťou, ale aj oslabením kognitívnych schopností. V našom výskume sme na základe výkonu v teste MoCA zistili kognitívny deficit u 80,7 % participantov. Vysokú chybovosť sme zistili najmä v subtestoch oddialená reprodukcia, počítanie (resp. odpočítavanie), obkresľovanie obrázku, čítanie a vykonanie písaného príkazu a tiež v úlohách zameraných na exekutívne funkcie a abstrakciu. Naše zistenia sú v súlade so závermi zahraničných štúdií, ktoré konštatujú pretrvávajúce zhoršenie pozornosti [10,13], pamäti [38] a exekutívnych funkcií [20]. Podobne v kórejskej štúdii [21] vykazoval vysoký podiel pacientov v MMSE pamäťový deficit (53,7 %) alebo zhoršený výkon v subteste pozornosť (62,9 %).

Rozdiely v úrovni kognitívnych schopností sme vzhľadom na počet pacientov vo výskumnom súbore konštatovali na základe miery vecnej signifikancie. V súlade so zisteniami zahraničných autorov [37], ktorí realizovali výskum ko-

Tab. 6. Chybový profil výkonu v MMSE a porovnanie so súborom zdravých participantov z výskumu Bezdíčka et al [32].

	Onkologickí pacienti po chemoterapii (priemerný vek 53,5 rokov, SD = 16,23)	Kontrolná skupina – zdraví (priemerný vek 68,5 rokov, SD = 11,7)
orientácia	26,9	24
pamäť	3,8	0
pozornosť a počítanie	65,4	29
oddialená reprodukcia	30,8	44
pomenovanie predmetov	7,7	0
opakovanie vety	0	6
trojstupňový príkaz	26,9	3
čítanie a vykonanie písaného príkazu	42,3	6
písanie vety	3,8	3
obkresľovanie obrázku	42,3	10

MMSE – Mini-Mental State Examination

Tab. 7. Chybový profil výkonu v MoCA teste a porovnanie so súborom zdravých participantov z výskumu Bezdíčka et al [32].

	Onkologickí pacienti	Kontrolná skupina
test cesty	53,8	18
kopírovanie kocky	26,9	9
test hodín	76,9	35
pomenovanie zvierat	11,5	3
pozornosť – opakovanie čísel	15,4 a 38,5	12 a 15
klepnutie na A	30,8	6
odpočítavanie	57,7	12
verbálna fluencia	50	15
opakovanie vety	30,8	24
abstrakcia	65,4	21
oddialená reprodukcia	100	88
orientácia	0	21

MoCA – Montreal cognitive assessment

gnitívnych schopností v klinickej populácii, sme zistili malé rozdiely v prospech mužov a participantov s ukončeným vysokoškolským vzdelaním. Zistili sme tiež záporný vzťah výkonu v oboch testoch s vekom. Jara-Almonte Edwards et al [39] poukazujú na vysoký výskyt

kognitívnej poruchy v heterogénnom súbore 192 onkologických pacientov starších ako 65 rokov, z nich 1/3 mala hematologickú malignitu. Kognitívnu poruchu alebo demenciu identifikovali u 61,5 % a u ďalších 18,2 % miernu kognitívnu poruchu. U našich pacientov

kognitívny deficit neprogredoval s dĺžkou ochorenia. Participanti, ktorí absolvovali transplantáciu, dosiahli v testoch vyššie skóre. Rozdiely však boli malé, rovnako ako v štúdií Wefela et al [10], ktorí nezistili vzťah kognitívneho deficitu s demografickými charakteristikami a klinickými údajmi.

Výsledky výskumu interpretujeme s ohľadom na nereprezentatívnosť a veľkosť výskumného súboru, ako aj charakter použitých nástrojov merania. Bežne používané neuropsychologické batérie či skríningové testy vznikli za účelom diagnostiky porúch s odlišným klinickým obrazom (demencia, traumatické poranenie hlavy, cievna mozgová príhoda apod.). Pri ich administrácii u pacientov s rakovinou niektorí autori [20] upozorňujú na riziko chyby II. typu (falošne negatívna diagnóza), a to najmä u ľudí s vysokým premorbidným kognitívnym výkonom. Mierny pokles v kognitívnom fungovaní u týchto jednotlivcov by mohol byť diagnostikovaný viac citlivými testami, ktoré umožňujú porovnať ich výkon s vekovo a vzdelanostne zodpovedajúcou normou. V našom výskume sme použili dva nástroje merania – bežne využívaný kognitívny skríning MMSE a test MoCA, ktorý umožňuje odhaliť kognitívny deficit aj miernej či strednej závažnosti [31]. MMSE je zameraný najmä na oblasť jazyka a pamäte a je považovaný za zlatý štandard v diagnostike demencie. Neumožňuje však diagnostiku exekutívnych funkcií a abstraktného myslenia [34,40]. Nevýhodou pri diagnostike pacientov po absolvovaní CHT je tiež výrazný efekt stropu, tj. škála nedostatočne diferencuje výkon v hornej polovici a nie je senzitívna na malé zmeny v kognitívnom výkone [33]. Administrácia v porovnaní s MoCA testom (7,4 vs. 14,8 min) je však časovo menej náročná [31]. Naopak MoCA test obsahuje subtesty zamerané na exekutívne funkcie, je vysoko senzitívny (90 %) a dostatočne špecifický (87 %) pri diagnostike miernej kognitívnej poruchy [35], a preto je považovaný za skríningový nástroj vhodný na meranie kognitívneho výkonu u pacientov s rakovinou [41].

Naše výsledky ukázali, že 46 % participantov, ktorí podľa MMSE dosiahli skóre v pásme normy, sa podľa výkonu v teste MoCA zaradili do pásma s miernou alebo

až stredne ťažkou kognitívnou poruchou. Porovnaniu senzitivity oboch metód sa venujú aj autori zahraničných výskumov. V kanadskej štúdií [42] zo 40 pacientov s mozgovými metastázami bol zistený kognitívny deficit u 80 % pacientov testom MoCA, avšak len u 30 % pacientov metódou MMSE. Až 71 % pacientov skórujúcich v pásme normy v MMSE vykazovalo v MoCA kognitívny deficit. Podobné výsledky uvádzajú autori singapurskej štúdie [34], v ktorej z 57 pacientov bez identifikovaného kognitívneho deficitu v MMSE až 18 participantov vykazovalo znížený kognitívny výkon v MoCA teste. Väčšiu citlivosť testu MoCA v porovnaní s MMSE u pacientov s Parkinsonovou chorobou preukázali Bezdíček et al [32]. Barťoš a Raisová [25] v Čechách uskutočnili novú štandardizáciu MMSE, na základe ktorej odporúčajú zvýšiť kritickú hodnotu testu na 28 bodov. V budúcnosti by prospešné zistenia v tejto oblasti mohli priniesť najmä longitudinálne výskumy zamerané nielen na mechanizmy vzniku fenoménu chemo brain, ale tiež na tréning a remediáciu pacientov po ukončení liečby [41]. Práve cieľový kognitívny tréning môže napomôcť zlepšeniu kognitívnej flexibility, rýchlosti spracovania informácií či verbálnej fluencie [43]. Výzvou budúceho výskumu je tiež voľba vhodných meracích nástrojov a referenčných skupín. Tie väčšinou tvoria zdraví participanti, ktorí nepodstupujú liečbu rakoviny, no nie sú vystavení ani ďalším rizikovým či oslabujúcim faktorom (únava, stres, vyčerpanie) ovplyvňujúcim výkon v kognitívnych úlohách [9]. Zdôrazňuje sa tiež potreba kvalitatívneho výskumu skúseností onkologických pacientov, procesu zvládania a vyrovnávania sa s vnímanými alebo reálnymi zmenami po ukončení liečby [3] a nevyhnutnosť multidisciplinárneho prístupu kombinujúceho neuropsychologické vyšetrenia s použitím neurovizuálnych metód, počítačovým modelovaním a identifikáciou potenciálnych biomarkerov zvýšeného rizika vzniku kognitívneho deficitu po absolvovaní CHT [44].

Záver

Výsledky nášho výskumu poukazujú na prítomnosť kognitívneho deficitu u onkologických pacientov s hematologic-

kými malignitami po absolvovaní CHT. Skríningové škály (najmä MoCA) poskytujú prvú informáciu o kognitívnom fungovaní pacienta po absolvovaní liečby a môžu indikovať potrebu ďalšieho neuropsychologického vyšetrenia. Včasná diagnostika oslabených kognitívnych funkcií umožňuje zamerať sa na problémové oblasti vyžadujúce podporu či intervenciu a pomáha pacientom rýchlejšie sa vyrovnáť s nežiaducimi následkami liečby CHT. Cenné sú aj odporúčania pracovníkov Mayo Clinic [45], ako sa vysporiadať s fenoménom chemo brain. Predpokladom je dôkladná introspekcia pacienta a identifikácia podmienok, za ktorých sa problémy s pamäťou či pozornosťou zhoršujú (napr. únava či hlad). Zlepšenie self-managementu v každodennom živote je možné docieľiť pravidelným tréningom kognitívnych schopností v rámci bežných činností alebo cieľových cvičení, dôkladnou prípravou, plánovaním a zaznamenávaním si povinností či rozdelením úloh do zvládateľných menších celkov. K zmierňovaniu dopadu ťažkostí v pracovnom živote môže tiež prispieť dodržiavanie zásad psychohygieny, vrátane častých prestávok na oddych a aktívneho pohybu, ale tiež prispôbenie si pracovného prostredia a eliminácia rozptyľujúcich podnetov a hluku. Uvedené odporúčania sú podľa nášho názoru vhodné aj pre pacientov s hematologickými malignitami. V procese vyrovnávania sa s náročnou situáciou je rovnako dôležité osvojenie si efektívnych stratégií zvládania záťaže, relaxačných techník, zásad správnej životosprávy a nových spôsobov vykonávania každodenných úloh.

Literatúra

1. Freeman JR, Broshek DK. Assessing Cognitive Dysfunction in Breast Cancer: What Are the Tools? Clin Breast Cancer 2002; 3 (Suppl 3): S91–S99.
2. Janelsins M, Kesler S, Ahles T et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry 2014; 26(1): 102–113. doi: 10.3109/09540261.2013.864260.
3. Piacentini LB, Miller JF, Haberlein S et al. Perceived cognitive changes with chemotherapy for breast cancer. Appl Nurs Res 2016; 29: 9–11. doi: 10.1016/j.apnr.2015.03.015.
4. Ren X, St Clair DK, Butterfield DA. Dysregulation of cytokine mediated chemotherapy induced cognitive impairment. Pharmacol Res 2017; 117: 267–273. doi: 10.1016/j.phrs.2017.01.001.
5. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR et al. Clinical Characteristics, Pathophysiology, and Management of Noncent-

- ral Nervous System Cancer-Related Cognitive Impairment in Adults. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 123–138. doi: 10.3322/caac.21258.
6. Vasilková L. Vplyv liečby na kognitívne funkcie a kvalitu života u pacientov s karcinómom semenníkov. *Klin Onkol* 2016; 29(4): 267–273. doi: 10.14735/amko2016267.
7. Vlčková I, Pavelková K, Kepák T et al. Změny v oblasti neurokognitivních funkcí v důsledku léčby nádorových onemocnění dětí a dospívajících. *Klin Onkol* 2008; 21(5): 294–302.
8. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Ionomou G et al. Either Called “Chemobrain” or “Chemofog,” the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(1): 126–139. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021.
9. Collins B, Mackenzie J, Stewart A et al. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology* 2009; 18(2): 134–143. doi: 10.1002/pon.1379.
10. Wefel J, Lenzi R, Theriault RL et al. The Cognitive Sequelae of Standard-Dose Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Carcinoma. Results of a Prospective, Randomized, Longitudinal Trial. *Cancer* 2004; 100(11): 2292–2299. doi: 10.1002/cncr.20272.
11. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R et al. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9(7): 967–982.
12. Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL et al. Fatigue, Menopausal Symptoms, and Cognitive Function in Women After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: 1- and 2-Year Follow-Up of a Prospective Controlled Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 8025–8032. doi: 10.1200/JCO.2005.01.6550.
13. Kam Jwy, Brenner Ca, Handy TC et al. Sustained attention abnormalities in breast cancer survivors with cognitive deficits post chemotherapy: An electrophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2016; 127(1): 369–378. doi: 10.1016/j.clinph.2015.03.007.
14. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn F et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 1099–1106. doi: 10.1007/s10549-011-1888-1.
15. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W et al. Cerebral Hyporesponsiveness and Cognitive Impairment 10 Years After Chemotherapy for Breast Cancer. *Hum Brain Mapp* 2011; 32(8): 1206–1219. doi: 10.1002/hbm.21102.
16. Dietrich J, Prust M, Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience* 2015; 309: 224–232. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.016.
17. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W et al. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer: cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 87–101. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.04.002.
18. Li J, Yu L, Long Z et al. Perceived cognitive impairment in Chinese patients with breast cancer and its relationship with post-traumatic stress disorder symptoms and fatigue. *Psychooncology* 2015; 24(6): 676–682. doi: 10.1002/pon.3710.
19. Hermelink K, Untch M, Lux MP et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109(9): 1905–1913. doi: 10.1002/cncr.22610.
20. Biglia M, Bounous VE, Malabaila A et al. Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *Eur J Cancer Care* 2012; 21(4): 485–492. doi: 10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x.
21. Oh P. Predictors of cognitive decline in people with cancer undergoing Chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. In press 2016.
22. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadass G et al. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(7): 926–934. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.05.002.
23. Lam YCJ, Ng T, Shwe M et al. Trajectory of self-perceived cognitive impairment: A 15-month prospective, longitudinal study in Asian early-stage breast cancer (ESBC) patients. abstract 1543. *Eur J Cancer* 2015; 51 (Suppl 3): 218–219. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30633-5.
24. Hermelink K. Chemotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: The So-Called Chemo Brain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015; 2015(51): 67–69. doi: 10.1093/jncimonographs/igv009.
25. Bartoš A, Raisová M. Testy a dotazníky pro vyšetřování kognitivních funkcí, nálady a soběstačnosti. Praha: Mladá fronta 2015: 152.
26. Králová M, Cséfalvay Z, Marková J. Kognitívno-komunikačné poruchy pri demencii. Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave 2016.
27. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189–198.
28. Molloy W, Clarnette R. Standardized Mini-Mental State Examination. A User’s Guide. New Grange Press 1999.
29. Rektorová I. Screeningové škály pro hodnocení demence. *Neurol praxi* 2011; 12 (Suppl G): 37–45.
30. Marioni RE, Chatfield M, Brayne C et al. The reliability of assigning individuals to cognitive states using the Mini Mental-State Examination: a population-based prospective cohort study. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11:127. doi: 10.1186/1471-2288-11-127.
31. Aggarwal A, Kean E. Comparison of the Folstein Mini Mental State Examination (MMSE) to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Cognitive Screening Tool in an Inpatient Rehabilitation Setting. *Neurosci Med* 2010; 1: 39–42. doi: 10.4236/nm.2010.12006.
32. Bezdiček O, Balabánová P, Havráňková P et al. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(2): 150–156.
33. Helmi L, Meagher D, O’Mahony E et al. Agreement and conversion formula between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment in an outpatient sample. *World J Psychiatry* 2016; 6(3): 358–364. doi: 10.5498/wjp.v6.i3.358.
34. Dong Y, Sharma VK, Chan BP et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci* 2010; 299(1–2): 15–18. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051.
35. Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
36. Cséfalvay Z, Marková J. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Slovenská verzia testu. Z. Nasreddine. Verzia 7.1. [online]. Dostupné na: <http://www.mocatest.org/>.
37. Wu C, Dagg P, Molgat C. A pilot study to measure cognitive impairment in patients with severe schizophrenia with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Schizophr Res* 2014; 158(1–3): 151–155. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.006.
38. Collins B, MacKenzie J, Tasca GA et al. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology* 2013; 22(7): 1517–1527. doi: 10.1002/pon.3163.
39. Jara-Almonte Edwards B, Khalil P, Holmes H et al. Cognitive impairment and dementia in older cancer patients. Abstract e269. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 3).
40. Ionomou G, Mega V, Koutras A et al. Prospective Assessment of Emotional Distress, Cognitive Function, and Quality of Life in Patients with Cancer Treated with Chemotherapy. *Cancer* 2004; 101(2): 404–411. doi: 10.1002/cncr.20385.
41. Loh KP, Janelsins MC, Mohile SG et al. Chemotherapy-related cognitive impairment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016; 7(4): 270–280. doi: 10.1016/j.jgo.2016.04.008.
42. Olson RA, Chhanabhai T, McKenzie M. Feasibility study of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients with brain metastases. *Supportive Care in Cancer* 2008; 16(11): 1273–1278. doi: 10.1007/s00520-008-0431-3.
43. Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C et al. Cognitive Training for Improving Executive Function in Chemotherapy Treated Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(4): 299–306. doi: 10.1016/j.clbc.2013.02.004.
44. Nelson W, Suls J. New Approaches to Understand Cognitive Changes Associated With Chemotherapy for Non-Central Nervous System Tumors. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(5): 707–721. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.11.005.
45. MayoClinic.org. Foundation for Medical Education and Research. [online]. Available from: <http://www.mayoclinic.org/>.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 24. 10. 2017 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Zařazení režimu gemcitabin + nab-paklitaxel do 2. linie léčby pokročilého karcinomu slinivky břišní – první zkušenosti

The Inclusion of a Gemcitabine + Nab-paclitaxel Regimen as a 2nd Line Treatment for Advanced Pancreatic Cancer – First Experience

Vočka M., Petruželka L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Karcinom slinivky břišní představuje čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění celosvětově. Při porovnání s ostatními solidními nádory jsou léčebné výsledky ve všech stádiích onemocnění nejhorší. **Soubor pacientů a metody:** Do hodnocení bylo zařazeno 19 pacientů léčených ve 2. linii paliativní terapie kombinací gemcitabin + nab-paklitaxel pro lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom slinivky břišní v období mezi říjnem 2014 a prosincem 2016 na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Všichni nemocní absolvovali kombinovanou chemoterapii gemcitabin (1 000 mg/m²) + nab-paklitaxel (125 mg/m²) týdně s týdenní pauzou po třech aplikacích. Byl hodnocen protinádorový účinek (počet objektivních léčebných odpovědí (disease control rate – DCR), doba do progresse onemocnění (time to progression – TTP) a celkové přežití (overall survival – OS)) a výskyt nežádoucích účinků. **Výsledky:** Kontroly onemocnění bylo dosaženo dle RECIST kritérií u 9 pacientů (56,3 %, u 2 pacientů došlo k partiální regresi). Bylo dosaženo mediánu TTP 5,5 měsíce a medián OS dosáhl 10,1 měsíce. **Závěr:** U pacientů ve velmi dobrém výkonnostním stavu (0–1) s pokročilým karcinomem pankreatu může užití režimu gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii paliativní terapie vést k prodloužení TTP a OS při zachování dobré kvality života nemocných.

Klíčová slova

karcinom pankreatu – gemcitabin – nab-paklitaxel – účinnost – toxicita

Summary

Introduction: Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer-related death worldwide. The outcomes at all stages of the disease are the worst among patients with solid tumors. **Patients and Methods:** Analyses were conducted on 19 patients treated with gemcitabine + nab-paclitaxel for locally advanced or metastatic pancreatic cancer as a second line treatment between October, 2014, and December, 2016, at Department of Oncology of First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague. Patients were treated with gemcitabine (1,000 mg/sqm) + nab-paclitaxel (125 mg/sqm) at days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle. Antitumor efficacy (disease control rate (DCR), time to progression (TTP), and overall survival (OS)) and adverse events were monitored. **Results:** Disease control according to RECIST criteria was achieved in nine cases (56.3%, two partial regressions were observed). The median TTP was 5.5 months and median OS was 10.1 months. **Conclusion:** In patients with advanced or metastatic pancreatic cancer with good performance statuses (0–1) gemcitabine + nab-paclitaxel as a second line treatment led to a prolongation in time to progression and higher overall survival with good quality of life.

Key words

pancreatic cancer – gemcitabine – nab-paclitaxel – efficiency – toxicity

Tato práce byla podpořena grantem PROGRES-Q-25/LF1, Ligou proti rakovině a AZV ČR 15-28188A.

This project was supported by grant PROGRES-Q-25/LF1, The League Against Cancer a AZV CR 15-28188A.

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. Michal Vočka
Onkologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 499/2
Praha 2
128 00
e-mail: michal.vočka@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 7. 2017
Přijato/Accepted: 20. 9. 2017

doi: 10.14735/amko2017452

Východiska

Karcinom slinivky břišní představuje čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění celosvětově [1]. V ČR je jich ročně diagnostikováno přibližně 2 200 (data SVOD 2014), s postupným mírným nárůstem incidence bez jakéhokoli náznaku zlepšení ve srovnání s ostatními solidními nádory v ČR [2]. Prognóza tohoto onemocnění zůstává velmi špatná, s 5letým přežitím 5 % a mediánem celkového přežití (overall survival – OS) u pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu 3–6 měsíců [3,4].

Řadu let byla monoterapie gemcitabinem jedinou účinnou možností systémové léčby [5,6]. Změnu terapeutických postupů přinesly až výsledky klinických studií PRODIGE 4/ACCORD 11 a IMPACT. V klinické studii PRODIGE 4/ACCORD 11 bylo v rameni s režimem FOLFIRINOX (oxaliplatin, irinotekan, leukovorin, 5-fluorouracil) dosaženo mediánu OS 11,1 měsíce vs. 6,8 měsíce při monoterapii gemcitabinem [7]. V klinické studii IMPACT byl prokázán efekt přidání nab-paklitaxelu ke gemcitabinu na prodloužení mediánu přežití 8,5 vs. 6,7 měsíce při monoterapii gemcitabinem (HR 0,72; 95% CI 0,62–0,83; $p < 0,0001$). Podobně signifikantní prodloužení bylo pozorováno u času do progresu (time to progression – TTP) – 5,5 vs. 3,7 měsíce při monoterapii (HR 0,69; 95% CI 0,58–0,82; $p < 0,0001$). Léčebným rizikem je profil nežádoucích účinků (neutropenie G3/4 38 %) [8]. V tab. 1 je uvedeno původní dávkování v uvedené klinické studii. V klinické praxi jsou v řadě indikací uplatňovány dávkové modifikace těchto kombinovaných režimů. Vliv dávkových modifikací na léčebnou účinnost není znám a je předmětem řady klinických analýz. Ukazuje se, že mírná modifikace dávky nemusí

být na úkor účinnosti při současném významném snížení toxicity, např. dříve publikovaná data účinnosti a toxicity modifikovaného FOLFIRINOXu [9,10].

Doporučení pro 2. linii paliativní léčby pacientů s karcinomem pankreatu vycházejí z použitých cytostatik v 1. linii terapie, tedy po selhání FOLFIRINOXu gemcitabin v monoterapii nebo po selhání kombinace gemcitabin + nab-paklitaxel režim založený na 5-fluorouracilu. Nejdůležitější roli při rozhodování o další terapii hraje celkový stav pacienta, předchozí terapie a reziduální toxicita. Dle dostupných dat pouze 40 % pacientů dostane po selhání 1. linie terapie 2. linii [11].

Randomizovaná klinická data pro účinnost kombinace gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii paliativní terapie po selhání režimu FOLFIRINOX nejsou k dispozici. Cílem této retrospektivní analýzy je zhodnocení účinnosti této kombinace po selhání FOLFIRINOXu u pacientů s lokálně pokročilým a metastazujícím karcinomem pankreatu na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze.

Pacienti a metody

Pacienti

V období mezi říjnem 2014 a prosincem 2016 bylo na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze pro karcinom slinivky břišní léčeno ve 2. linii paliativním režimem gemcitabin + nab-paklitaxel 19 nemocných (10 mužů a 9 žen) s mediánem věku 61,8 roku (39,4–72,4). V 1. linii byli všichni pacienti léčeni modifikovaným režimem FOLFIRINOX. Diagnóza byla stanovena na základě histologického vyšetření (v 11 případech, z toho materiál získán ve 2 případech během explorativní laparotomie a v 9 případech jehlovou jaterní biopsií pod CT kontrolou) nebo cytologického vyšetření (v 8 případech, materiál získán jehlovou aspirační biopsií

během endosonografického vyšetření). Základní charakteristiky nádoru jsou uvedeny v tab. 2. Všichni pacienti byli v dobrém výkonnostním stavu (8 pacientů ve výkonnostním stavu (performance status – PS) 0 a 11 pacientů v PS 1). U 6 nemocných předcházelo zahájení terapie zavedení stentu do žlučových cest. U všech byla provedena základní laboratorní vyšetření (krevní obraz, jaterní a renální parametry a nádorové markery – tab. 3).

Podávaný režim

Režim gemcitabin + nab-paklitaxel byl podáván ve schématu dle studie IMPACT. U všech nemocných byly během léčby pravidelně kontrolovány laboratorní hodnoty (krevní obraz, biochemický profil vč. nádorových markerů) s pravidelnými zobrazovacími vyšetřeními stran vývoje nemoci. Léčebné odpovědi byly hodnoceny podle RECIST 1.1 kritérií.

Statistika

Statistická analýza byla provedena s užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) a grafy byly vytvořeny za pomoci GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, CA). Pro měření parametry v celém souboru byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, medián, maximum, minimum, TTP a OS, které byly též zpracovány graficky do tzv. Kaplan-Meierových křivek. Hladina statistické významnosti α byla stanovena na 0,05.

Výsledky

Terapii kombinací gemcitabin + nab-paklitaxel absolvovalo 19 pacientů po předchozím selhání 1. linie léčby modifikovaným FOLFIRINOXem s mediánem TTP 5,2 měsíce (3,3–22,9).

Ve 2. linii bylo dosaženo mediánu TTP 6,5 měsíce (graf 1). Nejlepší dosaženou odpovědí (best overall response – BOR) byla u 2 pacientů parciální remise (zmenšení součtu nejdelších rozměrů známých nádorových ložisek o ≥ 30 %), u 7 pacientů stabilizace (zvětšení velikosti součtu nejdelšího rozměru známých nádorových ložisek o < 20 % nebo zmenšení tohoto rozměru o ≥ 30 %), u 7 pacientů progresu onemocnění (progressive disease – PD) (zvětšení velikosti součtu nejdelšího rozměru známých ná-

Tab. 1. Dávkovací schéma použité v klinické studii IMPACT.

režim	dávkovací schéma
gemcitabin + nab-paklitaxel	nab-paklitaxel 125 mg/m ² , i.v. 3× týdně + 1 týden pauza gemcitabin 1 000 mg/m ² , i.v. 3× týdně + 1 týden pauza
gemcitabin	gemcitabin 1 000 mg/m ² , i.v. 7× týdně + 1 týden pauza, potom dále 3× chemoterapie + 1× pauza

Tab. 2. Základní charakteristiky nádoru.

lokalizace tumoru (n = 19)	
• hlava	13 (68,4 %)
• tělo	2 (10,5 %)
• ocas	4 (21,1 %)
histologický typ (n = 19)	
• ductální adenokarcinom (8 500,3)	5 (26,3 %)
• adenokarcinom (8 410,3)	8 (42,1 %)
• karcinom, NS (8 010,3)	6 (31,6 %)
rozsah (n = 19)	
• stadium III	7 (36,8 %)
• stadium IV	12 (63,2 %)
metastatické postižení (n = 12)	
• játra	11 (91,67 %)
• plíce	0 (0,0 %)
• peritoneum	2 (16,7 %)

Tab. 3. Základní biochemické charakteristiky pacientů v době zahájení terapie.

	Medián	Referenční hodnoty
krevní obraz (n = 19)		
• leukocyty	7,4	4,00–10,70 × 10 ⁹ /l
• hemoglobin	123	116–163 g/l
• trombocyty	211	131–364 × 10 ⁹ /l
• neutrofily absolutně	4,29	1,8–7,0 × 10 ⁹ /l
jaterní funkce (n = 19)		
• celkový bilirubin	8,4	2,0–17,0 μmol/l
• alaninaminotransferáza	0,77	0,1–0,78 μkat/l
• aspartátaminotransferáza	0,58	0,1–0,72 μkat/l
• gama-glutamyltransferáza	5,16	0,14–0,68 μkat/l
• alkalická fosfatáza	4,34	0,66–2,20 μkat/l
renální funkce (n = 19)		
• kalium	4,2	3,8–5,0 mmol/l
• kreatinin	40	44–104 μmol/l
nádorové markery (n = 19)		
• CEA	80,76	0–5 μg/l
• CA19–9	5805,7	0–37 kIU/l

dorových ložisek o ≥ 20 % nebo výskyt nového ložiska). U 3 pacientů nelze odpověď hodnotit, protože ještě nebylo provedeno první kontrolní CT vyšetření (standardně prováděno po 3 měsících terapie). Kontroly onemocnění tedy bylo dosaženo u 56,3 % hodnotitelných pacientů.

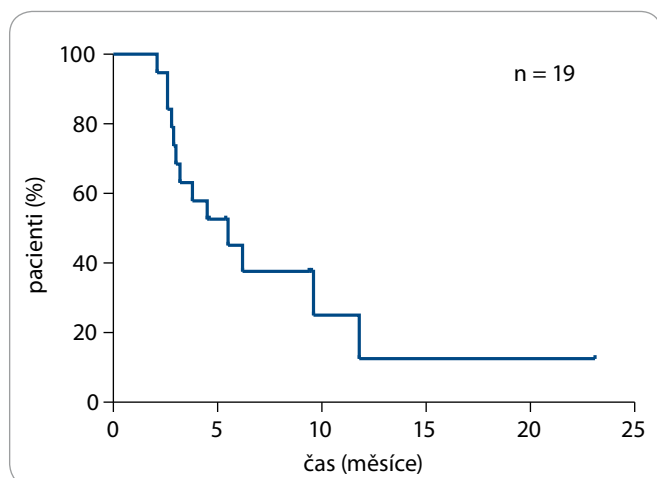
V současné době je 7 pacientů stále na léčbě gemcitabin + nab-paklitaxel. Medián OS dosáhl 10,1 měsíce (graf 2).

U pacientů byly zaznamenány očekávané nežádoucí účinky (NÚ) (tab. 4). Nejčastějším NÚ stupně 3 a více byla neutropenie (26,3 % pacientů). Dal-

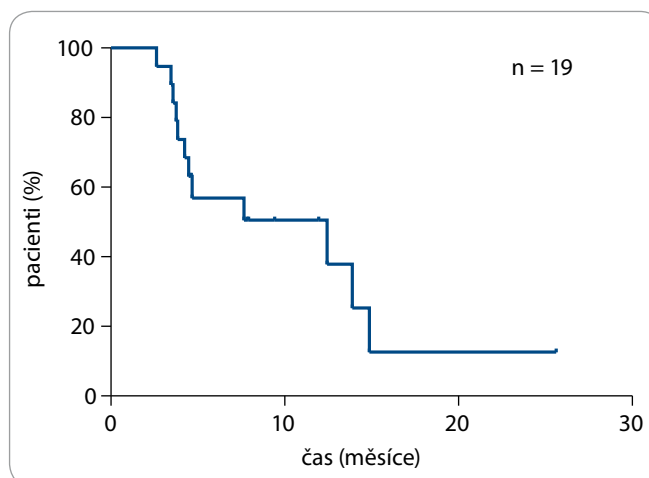
šími NÚ stupně 3 a více byla neuropatie (15,8 %), anémie (10,5 %) a průjem (5,3 %).

Diskuze

Užití režimu gemcitabin + nab-paklitaxel v paliativní terapii lokálně pokro-



Graf 1. TTP u pacientů léčených režimem gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii (medián 5,5 měsíce).
TTP – čas do progresse onemocnění



Graf 2. OS pacientů léčených režimem gemcitabin + nab-paklitaxel ve 2. linii (medián 10,1 měsíce).
OS – celkové přežití

Tab. 4. Vybrané nežádoucí účinky.

	G3/4
nausea	0 (0,0 %)
zvracení	0 (0,0 %)
průjem	1 (5,3 %)
neuropatie	3 (15,8 %)
neutropenie	5 (26,3 %)
febrilní neutropenie	0 (0 %)
anémie	2 (10,5 %)
trombocytopenie	0 (0 %)

čilého nebo generalizovaného karcinomu pankreatu u pacientů v dobrém výkonnostním stavu vedlo ke statisticky významnému prodloužení TTP i OS pacientů v 1. linii léčby. Nejčastějšími NÚ stupně 3–4 provádějícími podávání tohoto režimu byla neutropenie (38 %, z toho 3 % febrilních neutropenií), leukopenie (31 %), únava (17 %), periferní neuropatie (17 %), trombocytopenie (13 %), anémie (13 %) a průjem (6 %) [8]. Současné možnosti volby léčby v 1. linii jsou kombinace FOLFIRINOX, gemcitabin + nab-paclitaxel nebo monoterapie gemcitabinem (NCCN 2017, ESMO doporučení). Léčba vyšší linie je používána u vybraného spektra pacientů (PS, komorbidita, složení chemoterapie použité v 1. linii léčby, odpověď na léčbu 1. linie, spolupráce pacienta). Optimální léčba 2. linie není známa a kromě monoterapie gemcitabinem nebo fluoropyrimidinů je v současnosti léčbou volby nanoliposomální irinotekan (v ČR nedostupný) + 5-FU nebo kombinace s oxaliplatinou. Po selhání chemoterapie FOLFIRINOX je novou možností kombinovaná léčba gemcitabin + nab-paclitaxel, která je u správně vybraných nemocných novou možností [12]. Při současné personalizaci léčby 2. linie nelze očekávat klinickou studii ve 2. linii porovnávající gemcitabin s nebo bez nab-paclitaxelu obdobně jako v 1. linii.

V rámci této analýzy bylo sledováno 19 pacientů, kteří byli režimem gemcitabin + nab-paclitaxel léčeni na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze ve 2. linii paliativní terapie. U těchto pacientů bylo dosaženo mediánu TTP 5,5 měsíce. Kontroly onemocnění bylo dle RECIST kritérií dosaženo u 9 (56,3 %) z 16 hodnotitelných pacientů. Medián OS dosáhl 10,1 měsíce.

Srovnatelná randomizovaná data pro gemcitabin ve 2. linii nejsou k dispozici. Tři dostupné randomizované studie pro 2. linii terapie pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem pankreatu ukazují medián OS 4,8–6,1 měsíce. CONCO-01 a -003 srovnávají podání kombinace oxaliplatin + leukovorin + 5-fluorouracil ($n = 23$; $n = 76$) proti podpůrné terapii a kombinaci leukovorin + 5-fluorouracil po selhání gemcitabinu v monoterapii (medián OS 4,8 měsíce a 5,9 měsíce) [13,14]. Studie fáze III NAPOLI-1 srovnávala kombinaci nanoliposomálního irinotekanu + leukovorinu + 5-fluorouracilu vs. nanoliposomální irinotekan samotný vs. leukovorin + 5-fluorouracil samostatně s dosažením mediánu OS 6,1 vs. 4,9 vs. 4,2 měsíce (HR 0,67; 95% CI 0,49–0,92; $p = 0,012$) [15].

Přestože jsou výsledky limitovány malým počtem pacientů a krátkým časem sledování, potvrzují účinnost kombinace gemcitabin + nab-paclitaxel při zachování dobré kvality života pacientů. Z hlediska NÚ byly zaznamenány očekávané NÚ stupně 3–4 odpovídající datům z dostupné literatury (neuropatie 26,3 %, periferní neuropatie 15,8 % a anémie 10,5 %) a kombinace je klinicky použitelná při pečlivé monitoraci NÚ.

Závěr

U pacientů v dobrém výkonnostním stavu (0–1) s pokročilým nebo generalizovaným karcinomem pankreatu může zařazení režimu gemcitabin + nab-paclitaxel po selhání 1. linie chemoterapie vést k významnému prodloužení TTP

i OS při zachování dobré kvality života nemocných.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
2. Svod.cz. [online]. Dostupné na: www.svod.cz.
3. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1605–1617. doi: 10.1056/NEJMra0901557.
4. Carrato A, Falcone A, Ducreux M et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46(3): 201–211. doi: 10.1007/s12029-015-9724-1.
5. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7(6): 593–600.
6. Burris IHA, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403–2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817–1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
8. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
9. Vočka M, Petruželka L. Zařazení režimu FOLFIRINOX do algoritmu léčby metastazujícího karcinomu slinivky břišní – první zkušenosti. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(5): 436–440. doi: 10.14735/amgh2014436.
10. Vočka M, Petruželka L. Modifikovaný FOLFIRINOX v léčbě karcinomu pankreatu – účinnost a toxicita. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(5): 413–417. doi: 10.14735/amgh2016413.
11. Smyth EN, Bapat B, Ball DE et al. Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Outcomes in France and the United Kingdom Between 2009 and 2012: A Retrospective Study. *Clin Ther* 2015; 37(6): 1301–1316. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.016.
12. Bertocchi P, Abeni C, Meriggi F et al. Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel as Second-Line and Beyond Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer: a Single Institution Retrospective Analysis. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 142–145.
13. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011; 47(11): 1676–1681. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011.
14. Oettle H, Riess H, Stieler JM et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(23): 2423–2429. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6995.
15. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10018): 545–557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.

The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Papillary Tumors of the Pineal Region: Some General Considerations and a Case Report

Role adjuvantní radioterapie při léčbě papilárních nádorů pineální oblasti: kazuistika a krátký přehled literatury

Lancia A., Ingrosso G., Santoni R.

Department of Diagnostic Imaging, Molecular Imaging, Interventional Radiology and Radiotherapy, Tor Vergata General Hospital, Rome, Italy

Summary

Background: Papillary tumor of the pineal region (PTPR) is a recently defined tumor entity. Its clinical course is characterized by frequent local recurrence, and patients may experience the burden of symptoms due to the anatomical location of the growing mass. Guidelines for treatment protocols, and the role of radiotherapy are still being investigated. **Case:** We report the case of a 27-year old woman who was referred to our department after she was diagnosed with PTPR and had undergone multiple surgical interventions. We delivered adjuvant conformal radiotherapy on the gross residual tumor to a total dose of 59.4 Gy (33×1.8 Gy). **Discussion:** After a follow-up period of 41 months, we obtained a complete response to the treatment, according to the Response evaluation criteria in solid tumors criteria (RECIST). Radiation treatment was well tolerated, and the patient did not develop acute and late side effects. The neurological symptoms, which were documented at the diagnosis and after the surgical procedure, have not been recorded at last follow-up. **Conclusions:** Formal consensus for managing patients with a diagnosis of PTPR are nonexistent. Despite surgery, this tumor has a tendency to recur. Radiotherapy could have a role in the adjuvant setting and needs to be investigated in a multicenter setting with a long follow-up.

Key words

radiotherapy – neurosurgery – magnetic resonance – pineal region – brain tumor

Souhrn

Úvod: Papilární nádory pineální oblasti (papillary tumor of the pineal region – PTPR) jsou vzácné nedávno definované nádory. Jejich klinický průběh je charakterizován častou lokální recidivou a pacienti mohou mít příznaky kvůli anatomickému nálezů zvětšující se nádoru. Léčebné protokoly a role adjuvantní radioterapie jsou stále nejednoznačné. **Kazuistika:** Uvádíme případ 27leté ženy, která byla odeslána na naše pracoviště potom, co jí byl diagnostikován PTPR, a která podstoupila několik operačních zákroků. Použili jsme adjuvantní radioterapii v celkové dávce 59,4 Gy ($33 \times 1,8$ Gy). **Diskuze:** Při době sledování 41 měsíců bylo dosaženo kompletní odpovědi na léčbu podle kritérií RECIST. Radioterapie byla dobře snášena bez akutních a pozdních vedlejších účinků. Neurologické symptomy, které byly přítomny v době diagnózy a po chirurgickém zákroku, nebyly při poslední kontrole zaznamenány. **Závěry:** Formální konsenzus pro management pacientů s diagnózou PTPR neexistuje. Navzdory radikální operaci má tento nádor tendenci k častým recidivám. Radioterapie může mít význam již v adjuvantní indikaci, pro přesné zhodnocení její role jsou však nutné prospektivní multicentrické studie s dostatečně dlouhou dobou sledování.

Klíčová slova

radioterapie – neurochirurgie – magnetická rezonance – pineální oblast – mozkový nádor

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.



Andrea Lancia, MD

Department of Diagnostic Imaging
Molecular Imaging, Interventional
Radiology and Radiotherapy
Tor Vergata General Hospital
Viale Oxford 81
001 33 Rome
Italy
e-mail: andrea.lancia@alice.it

Submitted/Obdrženo: 25. 7. 2017
Accepted/Přijato: 20. 8. 2017

doi: 10.14735/amko2017456

Introduction

Neoplasms occurring in the pineal region are rare and correspond to less than 1% of all intracranial tumors. Within this group, papillary tumor of the pineal region (PTPR) was described for the first time as a distinct clinical-pathological lesion by Jouvett et al in 2003 [1], and was eventually included in the WHO classification of tumors of the nervous system only in 2007 [2].

In the current WHO 2016 classification [3], PTPR represents one of the four different nosographic entities, which are enclosed in the group of tumors of the pineal region. It is difficult to distinguish these particular tumors from the others, especially pineocytomas. They are usually described in the imaging studies as mildly lobulated, partially cystic masses, which are heterogeneously hyperintense in the T2-weighted MRI. However, the non-contrast T1-weighted imaging, which often reveals low or intermediate intensity, can also describe hyperintensity of these lesions in some patients, due to the high concentrations of proteins.

Clinical presentation of pineal masses is usually related to the anatomy of the region. These tumors can often obstruct the sylvian aqueduct leading to hydrocephalus, with increased intracranial pressure and typically related symptoms, including headaches, nausea, vomiting and cognitive dysfunction. Moreover, pineal tumors can cause pressure on the superior colliculus, causing Parinaud syndrome or dorsal midbrain syndrome with vertical gaze palsy, light-near dissociation of the pupils, and convergence retraction nystagmus.

A study by Jennings et al [4] emphasizes the role of an accurate staging of the disease, showing the close relationship between survival and the extent of tumor. MRI of the brain and spine and spinal fluid cytology play an important role in the staging of this neoplasm, together with a careful physical examination of the patient.

Treating pineal region tumors generally requires a precise definition of the tumor histology, as long as the gold standard therapy and the related

prognosis can be different for the various tumor types [5].

Radiotherapy represents an important treatment to be administered to all patients with pineal region tumors. Treatment volume and dose should be tailored to the specific tumor type. However, concerning PTPR, there is no current standard treatment options beyond gross total resection.

Our aim is to analyze the role of radiation therapy after partially resected PTPR.

Case report

In May 2012, a 27-year old woman presented with multiple episodes of collapse without loss of consciousness. For that reason, she underwent a first brain MRI showing a hyperintense T1-weighted lobulated mass in the pineal area, measuring 18 × 19 × 24 mm, which was compressing quadrigeminal lamina and causing obstructive hydrocephalus. In January 2013, endoscopic third ventriculostomy was performed together with a biopsy of the lesion; the histological pattern was characterized by the presence of cells with oval or

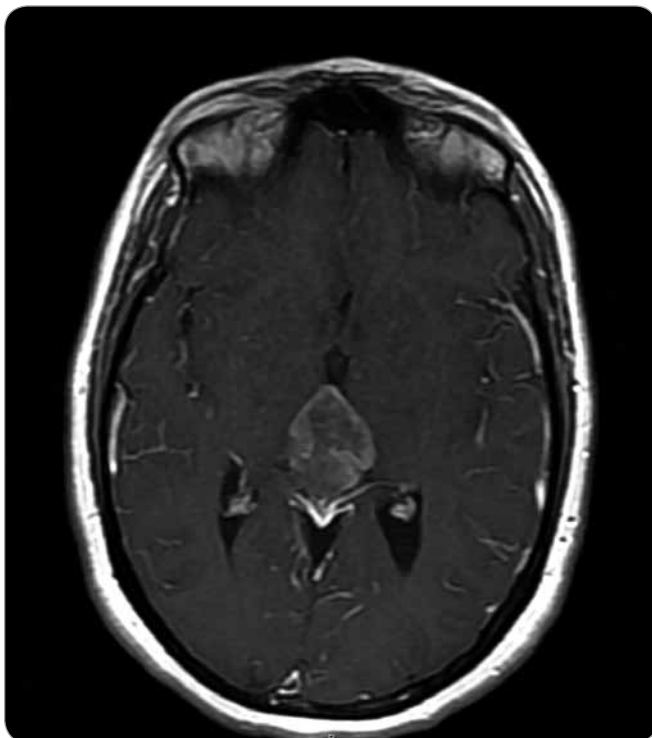


Fig. 1. Preoperative transversal T1 MRI contrast enhanced section showing the pineal mass (max. diameter of 3.9 cm).

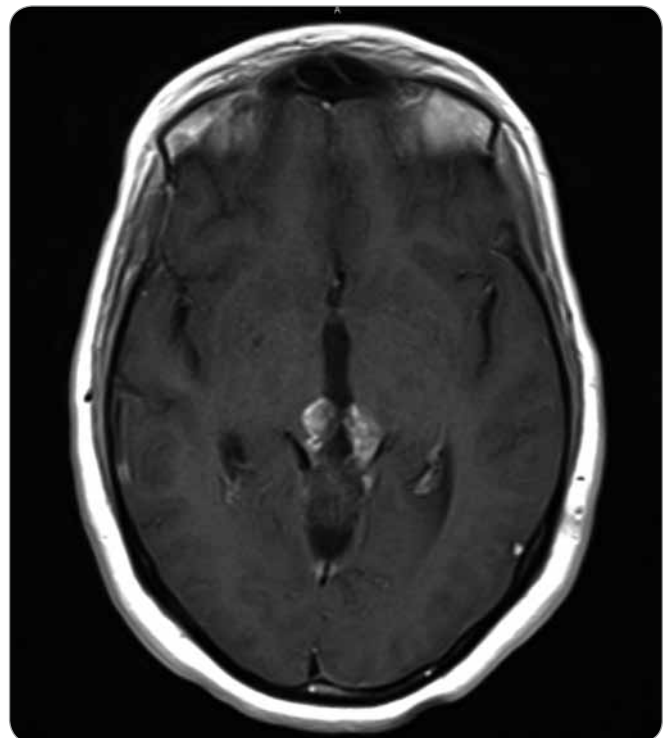


Fig. 2. Postoperative transversal T1 MRI contrast enhanced section of the gross residual tumor (max. diameter of 2.6 cm).

round nuclei and dispersed chromatin, organized in rosette-like structures. In the immunohistochemical stains, cells showed positive expression of synaptophysin, and a first diagnosis of Pineocytoma (grade I WHO) was made. During the period following surgical procedure, the patient experienced relief of symptoms. A postoperative MRI was performed 5 weeks after the third ventriculostomy and showed no volumetric changes of the lesion; the patient entered a follow-up program consisting of a MRI scan every 3 months, showing a progressive enlargement of the lesion. In November 2013, the patient began to suffer from headaches, diplopia and referred lower vision from the left eye; at that moment, the longest diameter of the tumoral mass was measuring 3.9 cm (Fig. 1). A suboccipital craniotomy was executed for the subtotal excision of the tumor, and the histological examination of the surgical specimen revealed round nuclear cells organized in papillary structures, seldom mitosis, vascular hyalinization and focal necrosis. Immunohistochemistry showed positivity for cytokeratin MNF 116, GFAP and synaptophysin, while it showed negativity for OLIG2. Ki67 was 5%. Based on these features, a diagnosis of PTPR was made. A postoperative MRI suggested persistence of the FLAIR hyperintense mass on the third ventricle wall, which was now measuring 26 mm and showing vivid enhancement after administration of contrast (Fig. 2). A neurological examination, which was executed one week after the surgical intervention, documented an objective difficulty for the patient in standing still; for this reason, the patient was transferred to the neurofunctional rehabilitation department, from which she was discharged after 2 weeks. Visual field test was also performed postoperatively, and showed no impairment of the field of view; patient vision was 8/10 on the left side and 10/10 on the right side, in a scale of 10 indicating the best and 0 indicating the worst visual acuity conditions.

The patient was referred to our Radiotherapy Department in January 2014, and we planned radiation therapy

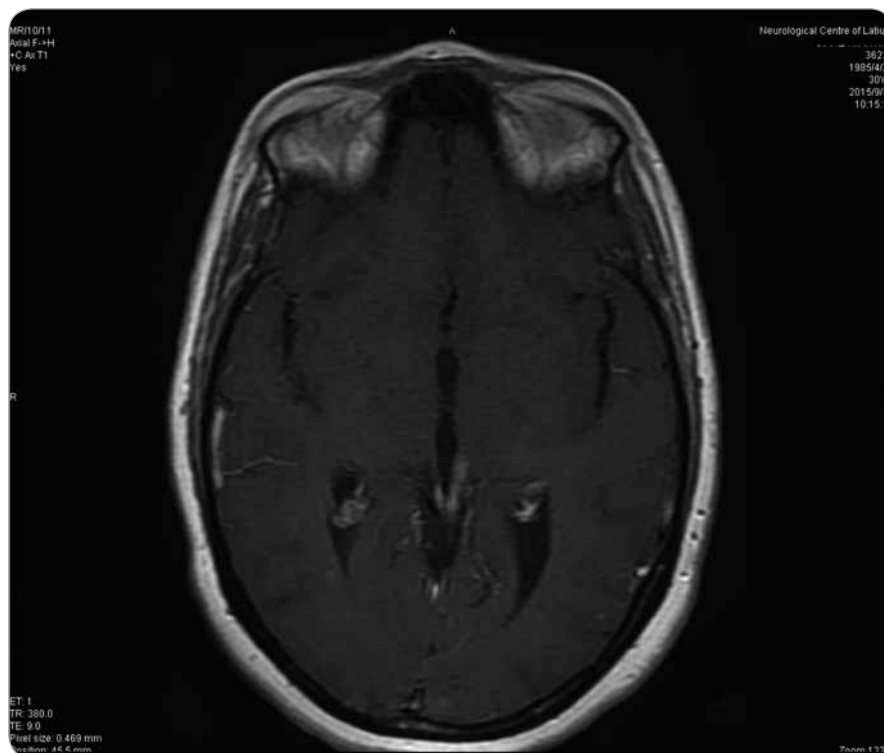


Fig. 3. Transversal T1 MRI contrast enhanced section at 33 months from surgery.

8 weeks after surgery. The patient was immobilized with a thermoplastic mask (Head Mask R-PRT3, Klarity). For planning purposes, we performed a CT scan with contrast (2.5 mm slice thickness) in the axial mode. Postoperative MRI study (T1-weighted with contrast) was used for image registration with the planning CT. Clinical target volume (CTV), consisting of the contrast enhanced lesion plus a 5mm margin, and organs at risk (lens, eyes, brainstem, optic nerve, chiasm) were contoured. Planning target volume (PTV) was obtained with an isotropic 3mm expansion of the CTV.

Treatment plan was produced on Pinnacle3 version 8.0m (Philips Medical Systems, Crawley, UK).

The radiotherapy regimen used in the current case included the administration of 59.4 Gy in 33 daily fractions of 1.8 Gy (5 days a week). The treatment was delivered with five conformal shaped treatment fields (6 MV) using the multileaf collimator (1 cm leaf width at the isocenter) of an Elekta Standard Linear Accelerator (Elekta Linac Precise). We performed daily image guidance using a set of orthogonal portal images.

The patient was monitored during treatment and then periodically by neurologic examination.

After a follow-up period of 41 months from the second operation (39 months from adjuvant radiotherapy (RT)), no adverse effects have been observed. The patient is currently asymptomatic and complete response was documented on a recent MRI, according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteria [6]. In particular, we noticed a gradual reduction of the enhancement of the irradiated lesion, associated with a progressive reduction of the residual tumor itself, and finally the complete response (Fig. 3).

Discussion

Papillary tumor of the pineal region is a rare and recently recognized neoplasm, which was first described in 2003 by Jouvett et al [1], and codified officially by the WHO only in 2007 [2]. The histopathology of these tumors resembles those of ependymomas and choroid plexus tumors, so that in the past this tumor entity was frequently misdiagnosed.

In the literature, there is no agreement among authors about the optimal

therapeutic strategy for these uncommon lesions. The extent of surgical resection seems to be the only variable, which is associated with a better overall survival (OS) and recurrence. In a large retrospective multicenter study [7], data from 44 patients diagnosed with PTPR were analyzed in order to assess clinical factors and treatment choices, which could have an impact on the prognosis. Thirty-two out of the 44 patients were still alive after a median follow-up of 63.1 months. OS was 84.5% after 24 months, and at the univariate analysis, it was influenced only by age and type of surgery (gross total resection vs. partial resection vs. biopsy). Progression-free survival (PFS) was 68.9% after 24 months and 26.6% after 72 months. PFS was not influenced by age, sex or adjuvant treatment; 64% of the patients received radiotherapy and 18% received chemotherapy, even if in the study it was not well specified if radiotherapy was delivered in the adjuvant setting or in the recurrent disease.

In general, because of the scarceness of the reported data available in the literature, there is a lack of consensus concerning the role of multimodality therapy. Some authors are strongly convinced that radiotherapy should be administered, as long as tumor recurrence is frequent, and mostly associated with incomplete resection and with histologic features (i.e. increased mitosis) [8].

In a recent systematic review published in the journal of European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Mallick et al analyzed data of 127 patients diagnosed with pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation (PPTID), a rare related disease also arising from the parenchyma of the pineal gland and characterized by a wide spectrum of aggressiveness. About one third of the patients included in the analysis received adjuvant radiotherapy, which was found to be a significant prognostic factor for OS [9].

Edson et al [8] analyzed the data of 8 patients with pineal region tumor, 7 of

whom received radiotherapy. Adjuvant RT was administered in 5 patients, and salvage RT for radiographic progression after surgery was administered in 2 patients. In most cases, adjuvant RT targeted the operative bed. With a median follow-up period from radiation of 46 months (range 10–170 months), 2 patients (29%) experienced recurrence after radiation, both outside of the radiation field. A second course of salvage RT for both patients provided no additional recurrences at last follow-up (range 16–39 months). Similarly to Fauchon et al [7], this study suggested that local recurrence risk after surgery is high and focal adjuvant RT should be considered, even after gross total resection.

In an important review by Poulgrain et al [10], they analyzed all reports of patients diagnosed with PTPR published in the English literature since 2010. Adjuvant RT was used in 44 patients, including whole brain irradiation, local irradiation, stereotactic linac radiosurgery and gammaknife radiosurgery. No radiation protocol was favored over others and many reports did not include details; 17 patients did receive adjuvant chemotherapy (CHT), mostly in the setting of disease recurrence or spinal dissemination; 16 patients underwent both RT and CHT.

No prospective studies have addressed the issues of different dose levels specifically for PTPR treatment. The external beam radiotherapy adjuvant regimen used in our current case included administration of 59.4 Gy in 33 fractions, and it is consistent with those reported in a previous study [11] for primary pineal tumors.

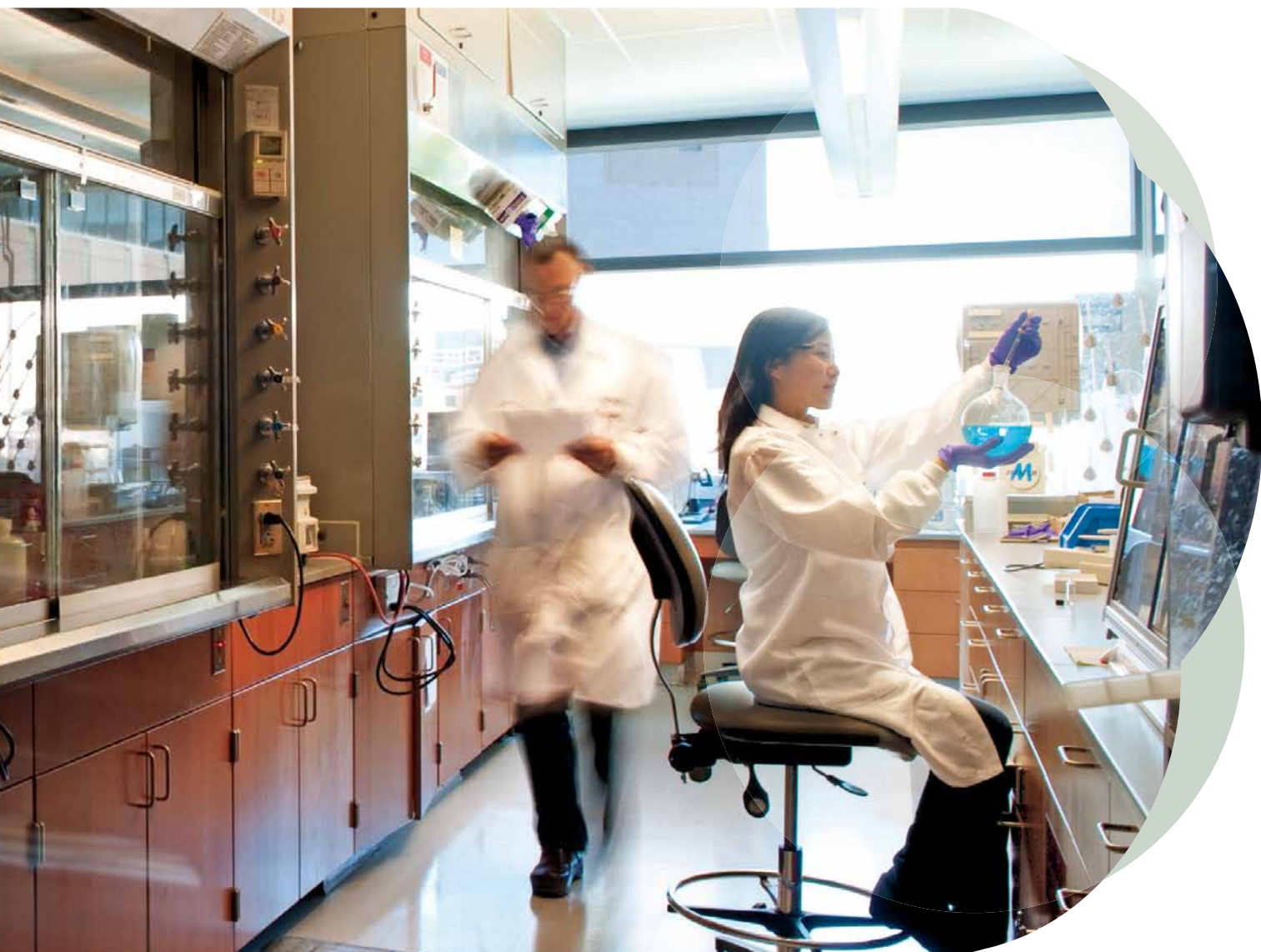
Some reports of good outcome after definitive RT alone are also reported in the literature. In particular, stereotactic radiotherapy has a great potential role as a single treatment modality in the therapeutic management of pineal tumors [12]. Tumor regression after definitive RT or even tumor disappearance was observed in other studies [12].

Formal consensus for managing patients with a diagnosis of PTPR is nonexistent. While surgery with gross tumor resection could represent the mainstay of treatment, patients who are diagnosed with these tumors have a high risk for local recurrence, which can occur also several years after definitive therapy.

Considering this tendency to recur, the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of PTPR needs to be investigated in a large multicentric prospective trial with a long follow-up.

References

1. Jouvett A, Fauchon F, Liberski P et al. Papillary tumor of the Pineal Region. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(4): 505–512.
2. Roncaroli F, Scheithauer BW. Papillary tumor of the Pineal Region and Spindle Cell Oncocytoma of the Pituitary: new tumor entities in the 2007 WHO Classification. *Brain Pathol* 2007; 17(3): 314–318. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00081.x.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 13(6): 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
4. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial Germ-Cell Tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63(2): 155–167. doi: 10.3171/jns.1985.63.2.0155.
5. Rule WG, Schild SE. Pineal Tumors: Viewpoint- Fractionated Radiation Therapy. [online]. Available from: <https://radiologykey.com/pineal-tumors-viewpoint-fractionated-radiation-therapy/>.
6. Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J et al. New Response Evaluation Criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 45(2): 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
7. Fauchon F, Hasselblatt M, Jouvett A et al. Role of surgery, Radiotherapy and chemotherapy in papillary tumors of the pineal region: a multicenter study. *J Neurooncol* 2013; 112(2): 223–231. doi: 10.1007/s11060-013-1050-5.
8. Edson MA, Fuller GN, Allen PK et al. Outcomes after Surgery and Radiotherapy for Papillary Tumor of the Pineal Region. *World Neurosurg* 2015; 84(1): 76–81. doi: 10.1016/j.wneu.2015.02.031.
9. Mallick S, Benson R, Rath GK. Patterns of care and survival outcomes in patients with pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: An individual patient data analysis. *Radiother Oncol* 2016; 121(2): 204–208.
10. Poulgrain K, Gurgo R, Winter C et al. Papillary tumor of the Pineal Region. *J Clin Neurosci* 2011; 18(8): 1007–1017. doi: 10.1016/j.jocn.2010.12.027.
11. Villà S, Miller RC, Krenfli M et al. Primary Pineal Tumors: Outcome and prognostic factors—a study from the Rare Cancer Network (RCN). *Clin Transl Oncol* 2012; 14(11): 827–834. doi: 10.1007/s12094-012-0869-0.
12. Patel SK, Tomei KL, Christiano LD et al. Complete regression of Papillary Tumor of the Pineal Region after Radiation Therapy: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2012; 107(2): 427–434. doi: 10.1007/s11060-011-0764-5.



PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIKAJÍ 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



Aktuality z odborného tisku

Proportion and Number of Cancer Cases and Deaths Attributable to Potentially Modifiable Risk Factors in the United States

Islami F, Goding Sauer A, Miller KD et al.

CA Cancer J Clin 2017. In press. doi: 10.3322/caac.21440.



Jak uvádí studie American Cancer Society, více než 4 z 10 případů malignity a téměř 1/2 všech úmrtí na ně u dospělých ve Spojených státech je vázána na potenciálně odstranitelné rizikové faktory. Odhaduje se, že 42 % všech případů diagnostikovaných zhoubných nádorů ve Spojených státech v roce 2014 lze připsat působení rizikových faktorů, z nichž mnohé mohly být zmírněny účinnou preventivní strategií. Současné informace o podílu malignit, kterým by mohlo být potenciálně zabráněno, jsou užitečné pro stanovení priorit v primární prevenci zhoubných nádorů. Autoři této analýzy odhadli počet případů malignit a úmrtí na ně u 26 typů nádorů u dospělých ve věku 30 let a starších žijících ve Spojených státech za rok 2014, které lze připsat významným potenciálním rizikovým faktorům (aktivní i pasivní kouření, nadměrná tělesná hmotnost, příjem alkoholu, spotřeba červeného a zpracovaného masa, nízká konzumace ovoce/zeleniny, nízký obsah vlákniny a vápníku ve stravě, fyzická inaktivita, UV záření a infekce). Informace o vzniku zhoubných nádorů v roce 2014 byly získány z dat Centers for Disease Control and Prevention's (CDC's), National Program of Cancer Registries a National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results. Informace o úmrtích pak z CDC National Center for Health Statistics. Ve Spojených státech v roce 2014 bylo podle odhadovaných rizikových faktorů 42 % všech malignit (659 640 z 1 570 975 s výjimkou nemelanomového karcinomu kůže) a 45,1 % úmrtí (265 150 z 587 521 úmrtí) vázáno na jeden rizikový faktor nebo jejich kombinaci. Nejvíce případů malignit a úmrtí na ně bylo v souvislosti s kouřením (19,0 %, 298 970 případů, 28,8 %, 169 180 úmrtí), nejčastěji se jednalo o zhoubné nádory plic následované nádory laryngu, jícnu a dutiny ústní. Nadměrnou tělesnou hmotností byl způsoben vznik 7,8 % nádorů a 6,5 % úmrtí, kdy se jednalo nejčastěji, v 69 %, o karcinomy dělohy následované malignitami žlučníku a ledvin. Příjmem alkoholu pak bylo zaviněno 5,6 % malignit a 4,0 % úmrtí, alkohol se podílí na vzniku prakticky všech typů zhoubných nádorů, nejvíce však, a to až v 50 %, malignit faryngu a dutiny ústní. Zhoubné nádory plic byly jak nejčastější diagnózou vázanou na rizikové faktory ve vztahu k incidenci (184 970 případů), tak i úmrtí (132 960 úmrtí), následované kolorektálním karcinomem (colorectal cancer – CRC) (76 910 případů a 28 290 úmrtí). Téměř 2 % všech nádorů bylo zapříčiněno špatnými stravovacími návyky, konkrétně nízkým zastoupením ovoce a zeleniny ve stravě. Nízký příjem vlákniny byl zodpovědný za 10,3 % případů CRC a nadměrný příjem červeného masa za 5,4 % těchto malignit. Fyzická inaktivita vedla k méně než 3 % všech případů zhoubných nádorů, v nejvyšší míře to byl karcinom prsu u žen. Vědci zjistili, že prakticky všechny případy maligního melanomu byly způsobeny expozicí UV záření, analýza nezahrnovala případy nemelanomových nádorů kůže. Odhadem 3,3 % všech případů malignit bylo způsobeno infekcemi. Hepatitida B a C a HPV byly mezi infekčními činiteli dominantní. Tyto výsledky však mohou podceňovat celkový podíl zhoubných nádorů způsobených modifikovatelnými faktory, protože dopad všech zjištěných rizikových faktorů nelze vyčíslit a mnoho pravděpodobně modifikovatelných rizikových faktorů není dosud pevně stanoveno jako kauzální. Nicméně tato zjištění potvrzují obrovský potenciál pro snížení morbidit a mortality na zhoubné nádory prostřednictvím široké realizace známých preventivních opatření.

MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer

Goetz MP, Toi M, Campone M et al.

J Clin Oncol 2017; 35(32): 3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.



Abemaciclib, inhibitor cyklin-dependentní kinázy 4 a 6, již v minulosti prokázal účinnost jak v monoterapii, tak i v kombinaci s fulvestrantem u žen s hormonálně pozitivním, HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu po předcházející endokrinní terapii. Studie MONARCH 3 je dvojité zaslepená, randomizovaná studie fáze III, která hodnotila podání abemaciclibu (150 mg 2× denně) nebo placeba společně s nesteroidním inhibitorem aromatázy (1 mg anastrozolu nebo 2,5 mg letrozolu denně) u 493 postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, bez předchozí terapie pro pokročilé onemocnění. Většina pacientek (79,1 %) byla léčena letrozolem. Medián follow-up byl 17,8 měsíce. Medián přežití do progresu (progression-free survival – PFS) byl významně prodloužen u ramene s abemaciclibem (HR 0,54; 95% CI 0,41–0,72; $p = 0,000021$, medián – v rameni s abemaciclibem – nebyl dosažen, 14,7 měsíce v rameni s placebem). U pacientů s měřitelným onemocněním byla míra objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) 59 % u ramene s abemaciclibem a 44 % u ramene s placebem ($p = 0,004$). Přestože údaje celkového přežití (overall survival – OS) zatím nelze hodnotit, dle dosavadních výsledků

bylo OS mezi oběma rameny obdobné. Při podání abemaciclibu byl nejčastějším nežádoucím účinkem průjem (81,3 %), ale jednalo se převážně o stupeň 1 (44,6 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byla neutropenie (21,1 vs. 1,2 %), průjem (9,5 vs. 1,2 %) a leukopenie (7,6 vs. 0,6 %). Abemaciclib společně s nesteroidním inhibítozem aromatázy významně prodloužil PFS a ORR a prokázal tolerovatelný bezpečnostní profil u žen s HR pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu.

Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women With Type 2 Diabetes

Wu JW, Azoulay L, Majdan A et al.

J Clin Oncol 2017; 35(32): 3647–3653. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4491.



Souvislost mezi dlouhodobě působícími inzulinovými analogy a zvýšeným rizikem karcinomu prsu je zatím nejistá, a to i vzhledem ke krátkým sledováním v předchozích studiích. Toto riziko bylo nyní hodnoceno v rámci kohortové studie žen s diabetem mellitem typu 2 a incidencí karcinomu prsu. Populační kohorta žen ve věku 40 let nebo starších, které byly léčeny dlouhodobě působícím inzulinem glarginem (v ČR např. Abasaglar, Lantus, Toujeo) nebo detemirem (např. Levemir) nebo NPH (neutral protamin Hagedorn) inzulinem v letech 2002–2012, byla vytvořena s využitím dat z United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink. Ženy byly sledovány až do února 2015 nebo vzniku diagnózy karcinomu prsu. Kohorta zahrnovala 22 395 žen, z nichž 9 575 bylo léčeno inzulinem glarginem, 3 271 inzulinem detemirem a 9 549 NPH inzulinem. Celkem bylo zachyceno 321 případů karcinomu prsu vzniklých během 12 let sledování (3,3 případy na 1 000 osobolet). Ve srovnání s inzulinem NPH byl inzulin glargin spojen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu (HR 1,44; 95% CI 1,11–1,85), a to zejména po 5 letech od zahájení léčby glarginem (HR 2,23; 95% CI 1,32–3,77) a po více než 30 preskripcích (HR 2,29; 95% CI 1,26–4,16). Riziko bylo zvláště zvýšeno u předcházejících uživatelek inzulinu (HR 1,53; 95% CI 1,10–2,12), ale nikoli u nových uživatelek. Předchozí studie naznačují, že epiteliální buňky prsu exponované inzulinu jsou vystaveny riziku postupné karcinogeneze. Konkrétně bylo prokázáno, že inzulin aktivuje členy rodiny receptorů růstového faktoru podobného inzulinu (insulin-like growth factors – IGF), aby inhibovaly apoptózu a následně došlo k prodloužení přežití těchto transformovaných buněk prsní tkáně. Dlouhodobé užívání inzulinu glarginu je tedy dle této studie spojeno u žen s diabetem typu 2 se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. Riziko spojené s užíváním inzulinu detemiru nebylo v této studii významně zvýšeno (HR 1,17; 95% CI 0,77–1,77), nicméně zůstává nejisté, protože tento typ inzulinu je v praxi méně užíván.

Risk of Cardiovascular Ischemic Events After Surgical Castration and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cancer: A Nationwide Cohort Study

Chen DY, See LC, Liu JR et al.

J Clin Oncol 2017; 35(32): 3697–3705. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4204.



Na základě poznatku, že androgen deprivace terapie agonistou hormonu uvolňujícího gonadotropin (gonadotrophin-releasing hormone agonists – GnRHa) může vést ke zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárních onemocnění, byla vypracována analýza, jejímž cílem bylo zjistit, zda se riziko kardiovaskulárních onemocnění (cardiovascular disease – CVC) u pacientů s karcinomem prostaty (prostate cancer – PCa) liší u těch, kteří podstoupí chirurgickou kastraci, proti těm, kteří jsou léčeni farmakologicky GnRHa. Z informací databáze Národního zdravotního pojištění Tchaj-wanu byla analyzována data od 14 715 pacientů s PCa diagnostikovaných v období od 1. ledna 1997 do 31. prosince 2011. Pacienti byli léčeni bilaterální orchiektomií nebo terapií GnRHa. Celkem 3 578 pacientů s PCa (24,3 %) podstoupilo bilaterální orchiektomii a 11 137 pacientů (75,7 %) bylo léčeno terapií GnRHa. Obě skupiny měly podobná rizika kardiovaskulárních ischemických příhod (tj. IM či CMP; HR 1,16; 95% CI 0,97–1,38) během mediánu sledování 3,3 roku. V průběhu prvních 18 měsíců sledování byl však zaznamenán vyšší výskyt kardiovaskulárních komplikací u skupiny, která podstoupila orchiektomii, než u skupiny, které byla léčena GnRHa (HR 1,40; 95% CI 1,04–1,88), zejména u pacientů, kteří byli starší 65 let a byli léčeni pro hypertenzi, měli Charlesonův komorbiditní index ≥ 3 a předchozí anamnézu IM, CMP nebo ICHS. V porovnání s bilaterální orchiektomií užívání GnRHa nezvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s PCa. Nicméně orchiektomie je spojena s vyšší incidencí ischemických příhod u starších pacientů s kardiovaskulární komorbiditou v anamnéze během prvního 1,5 roku od zahájení antiandrogenní terapie. Tato zjištění mohou pomoci lékařům rozhodnout o optimální kastracní strategii pro jednotlivé pacienty.

CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial

Sinn M, Bahra M, Liersch T et al.

J Clin Oncol 2017; 35(29): 3330–3337. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6463.



Gemcitabin je standardem péče v adjuvantní léčbě resekabilního pankreatického duktálního adenokarcinomu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC). Inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) erlotinib v kombinaci s gemcitabinem byl zkoušen při léčbě pokročilého adenokarcinomu pankreatu. Průkazem efektivity přidání erlotinibu ke standardní terapii gemcitabinem u pacientů s primárně resekabilním karcinomem pankreatu po R0 resekci se zabývala studie CONKO-005. V této otevřené multicentrické studii byli pacienti náhodně zařazeni do jedné ze dvou studovaných skupin – jedna skupina byla léčena gemcitabinem 1 000 mg/m² den 1, 8, 15 každé 4 týdny společně s erlotinibem 100 mg jednou denně, druhá pak samotným gemcitabinem v zavedeném schématu celkem šest cyklů. Celkově bylo randomizováno 436 nemocných v období duben 2008 až červenec 2013. V průběhu studie bylo zaznamenáno 361 případů (83 %) recidivy onemocnění při mediánu sledování 54 měsíců. Medián doby bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) byl v obou ramenech shodný (gemcitabin + erlotinib 11,4 měsíce, gemcitabin 11,4 měsíce), stejně jako medián celkového přežití (overall survival – OS) (gemcitabin + erlotinib 24,5 měsíce, gemcitabin 26,5 měsíce). Byl však zaznamenán trend k delšímu OS u pacientů léčených kombinací gemcitabin + erlotinib (OS 1, 2 a 5 let u kombinace gemcitabin + erlotinib bylo 77, 53 a 25 %, u terapie gemcitabinem 79, 54 a 20 %). CONKO-005 je první studií, která zkoumala kombinaci chemoterapie a cílené léčby v adjuvantním podání u resekabilního adenokarcinomu pankreatu. Kombinační terapie gemcitabin + erlotinib při podávání po dobu 24 týdnů neprodloužila DFS ani OS proti léčbě samotným gemcitabinem.

Prevalence of Prior Cancer Among Persons Newly Diagnosed With Cancer. An Initial Report From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

Murphy CC, Gerber DE, Pruitt SL et al.

JAMA Oncol 2017. In press. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3605.



Populace pacientů, kteří přežili zhoubné nádorové onemocnění, celosvětově roste. Odhaduje se, že ve Spojených státech bude do roku 2040 představovat kolem 26,1 milionu pacientů. Většina těchto nemocných je vyloučena z účasti na klinických studiích, stejně jako i z řady observačních studií. Taková praxe však podle autorů, vzhledem k nárůstu počtu těchto nemocných, není „evidence-based“. Lze očekávat, že tito pacienti mají vyšší incidenci dalších onemocnění resultujících z onkogenních vlivů, jako je kouření, obezita, HPV infekce aj., a tím i nižší přežití. Navíc, léčebný režim pro předchozí malignitu může vést k rozvoji druhého nádoru. Cílem této analýzy bylo prozkoumat prevalenci předchozího onkologického onemocnění mezi jednotlivci s nově diagnostikovaným zhoubným nádorovým onemocněním. Informace byly získány od 740 990 osob s nově diagnostikovaným zhoubným nádorem v období od ledna 2009 do prosince 2013 z populačního registru National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) z let 1975–2013. Výskyt předchozích onkologických diagnóz byl hodnocen podle věku (< 65 let a ≥ 65 let) a typu nádoru. Z 765 843 malignit, které byly diagnostikovány v letech 2009–2013, 141 021 (18,4 %) představovalo duplicitní nebo vyšší primární nádorové onemocnění. Celkově přibližně 1/4 (25,2 %) starších nemocných (≥ 65 let) a jen 11 % mladších nemocných s nově diagnostikovanou malignitou mělo v anamnéze předchozí nádor. Prevalence předchozího onkologického onemocnění se pohybovala v rozmezí 3,5–36,9 % podle věku a typu malignity. Riziko vzniku duplicitní malignity může být u některých skupin pacientů vyšší. Například u pacientů s Hodgkinovým lymfomem, kteří mají také zvýšené kardiovaskulární riziko, byl zaznamenán kumulativní výskyt druhého nádoru 48,5 % v průběhu následujících 40 let přežití. Znepokojivé je, že duplicitní nádor byl ve sledované kohortě všech nemocných velmi často fatální. Více než 1/2 pacientů (55 %) na něj zemřela, zatímco na první typ malignity zemřelo pouze 13 % nemocných. Mezi mladšími pacienty zahrnovaly nejčastější typy předchozích malignit myeloidní leukemii (24,8 %); karcinom anu a rekta (18,2 %); děložního čípku a dalších ženských pohlavních orgánů (např. vagina, vulva, 15,0 %); plic a průdušnice (14,6 %). U starších pacientů byly nejčastější předchozí malignitou maligní melanom (36,9 %), myeloidní leukemie (36,9 %), sarkomy (34,0 %) a zhoubné nádory močového měchýře a urotraktu (32,5 %). Autoři připomínají nutnost pátrat po dalších malignitách při dispenzarizaci primárních tumorů a vyzývají klinické lékaře a zkoušející klinických studií, aby přezkoumali současnou politiku vyloučení mnoha z vhodných pacientů s anamnézou předchozího invazivního karcinomu v raném stadiu z účasti na klinických studiích. Pochopení povahy a dopadu předchozího onkologického onemocnění je rozhodující pro depistáž dalších primárních tumorů a generalizaci výsledků klinických studií do běžné klinické praxe.

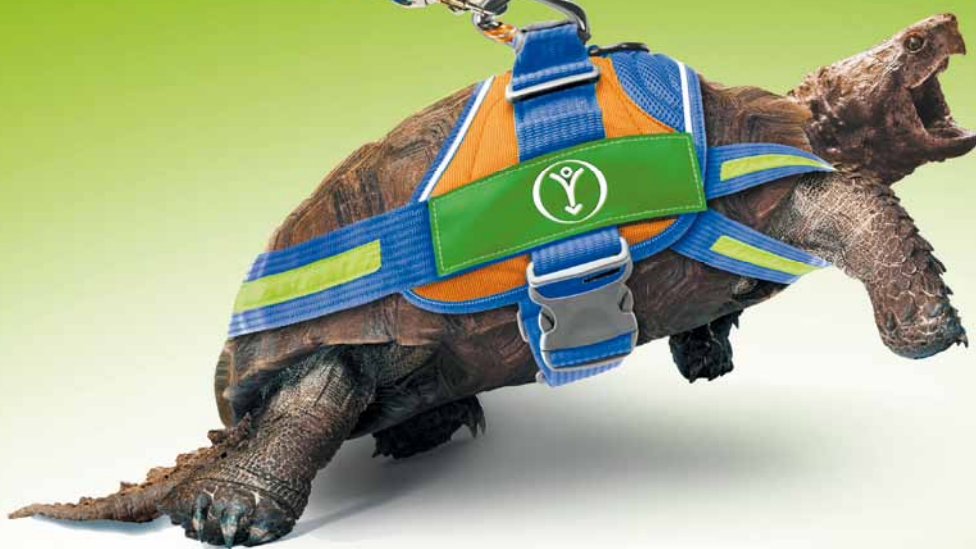
Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

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



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

* Somatostatinový analog; ** neuroendokrinních tumorů

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

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotidi acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg báze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegálií, 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 akromegálií. **Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.** Dávkování a způsob podání: 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. 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 inzulinu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegaličtích pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyklosporinem může snížit hladinu cyklosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyklosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** *Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární 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 centrálního hodnoceního 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 akromegaličtím pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zátímco 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 77,8% 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 uchování:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **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 dnešnímu je síla 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

Profesor MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA

Životní jubileum

Svoboda T.

Co mají společného britský herec Clive Owen, americká zpěvačka Gwen Stefani, držitel Nobelovy ceny ekonom James M. Buchanan, pruský ministr soudnictví Lewin Friedrich von Bismarck, z našich osobností třeba herečka Nelly Gaierová, režisér Jan Kačer, básník František Halas nebo zpěvačka Barbora Poláková? Ti všichni mají jako datum narození uveden 3. říjen. V roce 1957 se však v tento den narodil rovněž profesor MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, který tak právě v nedávných dnech oslavil významné životní jubileum.

Profesor Fínek vystudoval střední školu v Plzni a zde také v letech 1977–1983 pokračoval ve studiu vysokoškolském na LF UK v Plzni, po kterém ihned nastoupil na tehdejší Onkologické a radioterapeutické oddělení. Atestaci I. stupně z radiační onkologie zdárně složil v roce 1986, II. stupně v tomto oboru o 3 roky později a následně si doplnil atestaci rovněž v oblasti klinické onkologie v roce 1992. Od roku 1995 byl ve funkci primáře oddělení, později pak (od roku 2014) přednosty kliniky. Postgraduální doktorský titul v oboru vnitřního lékařství dobyl v roce 2003, zanedlouho úspěšně obhájil svoji habilitační práci a získal titul docenta. Logickým vyústěním četných vědeckých a akademických aktivit souběžně s bohatou činností publikační bylo udělení profesorského titulu v roce 2012.

Kromě vedení onkologického pracoviště také dlouhá léta předsedá etické komisi FN Plzeň a po dokončení dalšího studia ekonomiky ve zdravotnictví mu byl udělen titul MHA. Farmakoeconomice se přitom věnuje i nadále, když pro svůj přehled byl nominován do odborných komisí zřizovaných ministerstvem zdravotnictví nebo poradních orgánů vedení naší největší zdravotní pojišťovny – VZP. Byl a je dále členem řady pracov-



ních skupin, např. České kooperativní skupiny pro výzkum a léčbu zhoubných nádorů, členem redakční rady několika odborných časopisů apod.

Pracovně je v kolektivu označován za „otce“ – zakladatele. Přes ve všech směrech napjatou situaci (nejenom) v našem zdravotnictví se mu totiž podařilo ve FN Plzeň prosadit a vybudovat jedno z nejnovějších a nejmodernějších onkologických center minimálně na evropském kontinentu. Provoz zcela nové budovy Onkologické a radioterapeutické kliniky byl totiž zahájen v roce 2011, patří mezi naše nejvytíženější centra pro diagnostiku a léčbu zhoubných nádorů a kromě mnoha ambulancí a velkého denního stacionáře zahrnuje 90 lůžek pro pacienty, 4 lineární urychlovače, 2 simulátory a přímo na pracovišti umístěné přístroje sonografické, CT a 3T MRI.

Pro méně znalé je někdy obtížné s panem profesorem komunikovat – díky jeho jazykovému vybavení pro něj není problém plynule přecházet mezi angličtinou, francouzštinou a němčinou podle národnosti či rodné řeči pří-

tomného pacienta, návštěvníka nebo diskuzního partnera. Významně k tomu přispěly zahraniční stáže a pobyty, např. v roce 1990 ve francouzském Institut Gustave Roussy ve Villejuif či v National Cancer Institute v japonském Tokiu za podpory japonské vlády. Překvapivě mohou také během velkých vizit zaznít občasné kontrolní otázky cílené na zajímavosti, slavné výroky nebo osobnosti z děl předních světových autorů, což dokazuje jeho sečtělost a všeobecný rozhled. K jejich rozvoji přispěly již zájmy a aktivity provozované v samém mládí, kdy jste jej mohli potkat jako průvodce tehdejší CKM, k vytrvalosti mu pomohl sport, zpočátku např. kolová, v posledních letech pak turistika, cyklistika a lyžování.

Není s podivem, že po značném pracovním vyčerpání hledá prof. Fínek trochu klidu v přírodě. Poté se rád podělí s kolegy o ukázky nových trofejí – nejedná se totiž o klasickou relaxaci, ani pravidelné sportovní vyžití, ale netypický hlavní koníček v podobě myslivosti. Je až s podivem, že po takovém pracovním vypětí

najde ještě dosti sil a trpělivosti, aby v jakémkoli počasí v honitbě čekal na příchod srnce či kance a přispěl tak ke snížení stavu přemnožené vysoké nebo černé zvěře.

Kromě dlouhodobě aktivního vystupování v rámci výboru České onkologické společnosti je rovněž vyhledávaným speakerem na největších onkologických konferencích doma i v zahraničí, kde své prezentace dokáže vždy oživit nějakým neotřelým způsobem. Zmínit lze např. jeho slavnou před-

nášku v rámci Jihočeských onkologických dnů v Českém Krumlově na téma „chemoterapie u nádorů štítné žlázy“, která sestávala v podstatě ze dvou slidů – úvodního a závěrečného. Bohatě jsou rovněž jeho aktivity zahraňní, jak ve formě vyzvaných prezentací, aktivní účasti na advisory boardech, tak v zapojení do evropských programů a výzkumů.

Na závěr je k životnímu jubileu nutno připojit ještě jednu velkou gratulaci – v právě skončené volbě se díky jed-

noznačnému vítězství stal prof. Fínek novým děkanem LF UK v Plzni a v únoru následujícího roku by se měl této funkce ujmout. Asi 2 000 současným studentům slibuje zajímavější a veselejší výuku. Jde o obrovský osobní úspěch, který navazuje na čerstvě zvládnutou roli vychovatele a hlídače vnuka Jonatána v životě osobním.

MUDr. Tomáš Svoboda
Onkologická a radioterapeutická klinika
FN Plzeň



9. pražské mezioborové onkologické kolokvium

Lékaři a sestry společně proti zhoubným nádorům
World Interdisciplinary Oncology Colloquium

24.–26. 1. 2018 | Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Předběžná témata pro devátý ročník kolokvia:

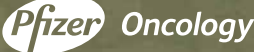
Středa 24. 1. 2018 | State of the art, Highlights from the 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco
Čtvrtek 25. 1. 2018 | nejčastější chyby v diagnostice a léčbě karcinomu ovaria, karcinomu prsu, nádory gastrointestinálního traktu
Pátek 26. 1. 2018 | personalizovaný přístup v diagnostice a v léčbě karcinomu prostaty, karcinomu plic, hematologické, možnosti primární a sekundární prevence v onkologii

Paralelní sekce: neuroonkologická, sesterská, paliativní, posterová, patientská. Možnost aktivní účasti v rámci paralelní lékařské a posterové sekce je podmíněna zasláním abstraktu přednášky do 10. 12. 2017.
 Zvýhodněná registrace končí 31. 12. 2017.

Anonce



we make media
Pořadatel a organizátor:
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@pragueonco.cz / www.PragueONCO.cz

Zlatý partner 

Podpořte činnost České onkologické společnosti!

„Fond České onkologické společnosti ČLS JEP pro vědu, vzdělávání a propagaci“ byl založen výborem ČOS ČLS JEP za účelem získávání finančních prostředků pro:

1

Podpora vydávání a distribuce doporučených postupů „Modrá kniha ČOS“, časopisu Klinická onkologie a provozu internetových stránek ČOS „www.linkos.cz“.

2

Podpora a propagace Národního onkologického programu ČR.

3

Podpora a propagace vzdělávání a výzkumu v onkologii (včetně akademických klinických studií) v ČR.

Fond existuje v podobě samostatného nákladového střediska České onkologické společnosti v rámci účetnictví České lékařské společnosti ČLS JEP, které je ČOS ČLS JEP organizační součástí. To zaručuje maximální transparentnost a kontrolu hospodaření fondu a současně nevytváří žádné dodatečné náklady na provoz. O použití finančních prostředků rozhoduje Výbor ČOS ČLS JEP.

Finanční prostředky na tento Fond lze poukázat nejlépe cestou darovací smlouvy, přičemž účel použití darovaných prostředků může být přesně specifikován, nad rámec uvedený výše.



Bankovní spojení: **ČSOB, číslo účtu: 500 617 613/0300**
Variabilní symbol Fondu ČOS pro vědu, vzdělávání a propagaci: **503002**

Děkujeme!

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
předsedkyně ČOS ČLS JEP

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
pokladník ČOS ČLS JEP

www.linkos.cz

**Česká
onkologická
společnost ČLS JEP**

Onkologie v obrazech

Agresivní fibromatóza stěny břišní

Šefr R.

Oddělení chirurgické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno



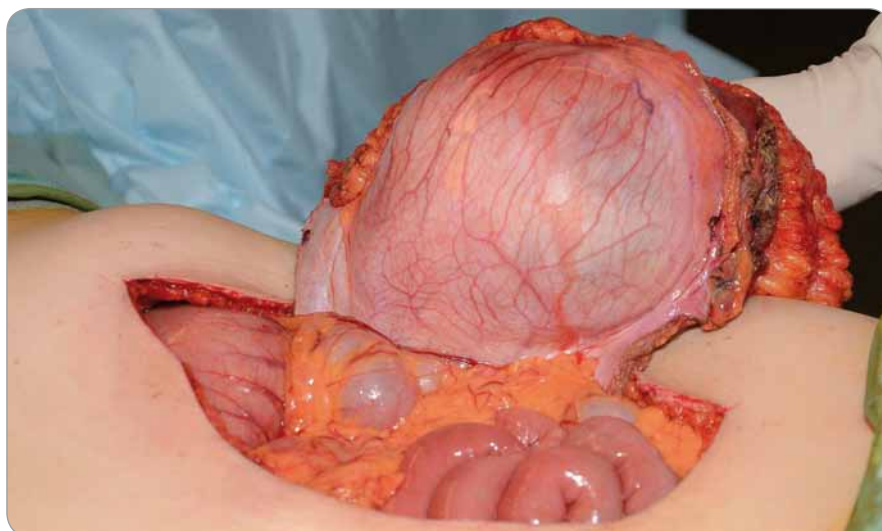
doc. MUDr. Roman Šefr, Ph.D.
Oddělení chirurgické onkologie
Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
565 53 Brno
e-mail: sefr@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 11. 2017

Pacientka ve věku 37 let si po porodu v roce 2015 všimla rezistence ve stěně břišní vlevo velikosti kolem 2 cm, ultrazvukovým vyšetřením hodnoceno jako lipom. Během dalšího těhotenství v roce 2017 nastala výrazná velikostní progresse tumoru (obr. 1). Po porodu byla provedena bioptická punkce s výsledkem agresivní fibromatóza (desmoid)

břišní stěny. V srpnu 2017 byl případ projednán na Komisi digestivní onkologie a byla doporučena radikální resekce

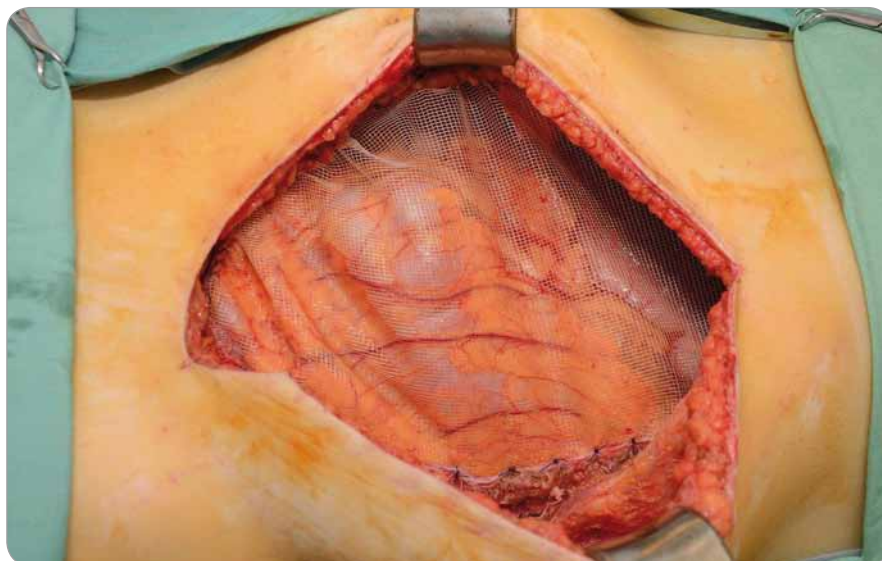
stěny břišní v celé tloušťce s náhradou. Po konzultaci s Klinikou plastické a estetické chirurgie (KPECH) LF MU bylo navr-



Obr. 2. Resekovaný tumor s břišní stěnou.



Obr. 1. Progredující tumor v levém mezogastriu.



Obr. 3. Implantovaná síťka.



Obr. 4. Konečný výsledek – kompletně zhojená břišní stěna bez defektu.

ženo krýt vzniklý defekt volným svalově-kožním lalokem z musculus latissimus dorsi. Operace byla provedena tamtéž 21. září 2017 za spolupráce onkochirurgického týmu Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu a týmu KPECH vedeného prof. Veselým (obr. 2–3). Po radikální resekci a implantaci sítě jako peritoneální náhrady bylo provedeno krytí defektu volným lalokem mikrochirurgickou technikou. Stav po zhojení 1. listopadu 2017 viz obr. 4.

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 Cwietka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš 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
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., 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. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

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

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovář, 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
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2017

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. Veronika Hrabalová, e-mail: veronika.hrabalova@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 2017 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: Pavel Doležal, e-mail: pavel.dolezal@ambitmedia.cz, tel.: +420 602 632 349.

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.

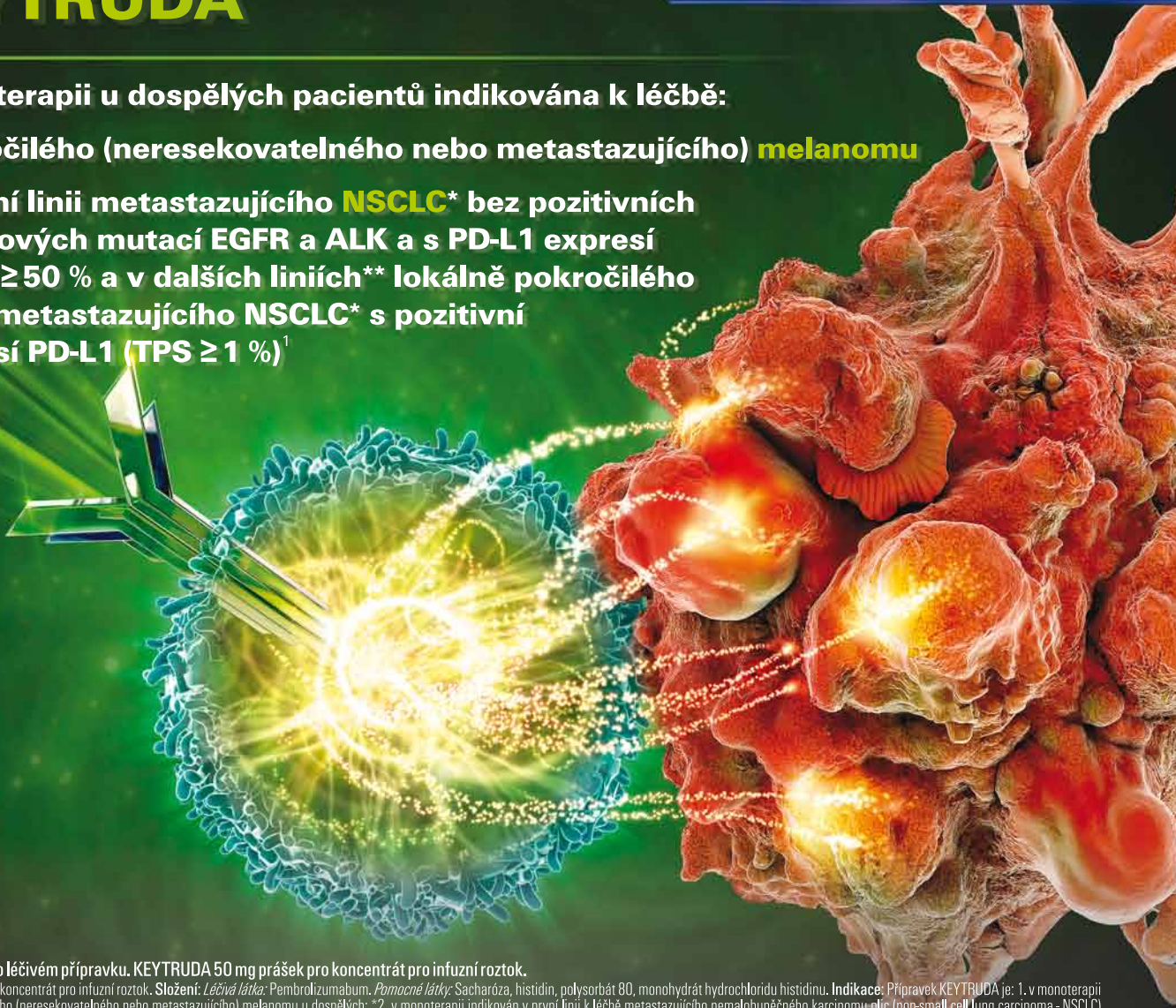
Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 12. 2017.

KEYTRUDA

je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:

- pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu**
- v první linii metastazujícího **NSCLC*** bez pozitivních nádorových mutací EGFR a ALK a s PD-L1 expresí s TPS ≥ 50 % a v dalších liniích** lokálně pokročilého nebo metastazujícího **NSCLC*** s pozitivní expresí PD-L1 (TPS ≥ 1 %)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: 1. v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; *2. v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma - NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 3. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; *4. v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhala. ***Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg u NSCLC v první linii nebo při cHL; u pacientů s předléčeným NSCLC a melanomem pak 2 mg/kg. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. ***Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** *Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinního, které jsou zvládnuty substitučními hormony; *při hematologické toxicitě pouze u pacientů s cHL, u nichž musí být přípravek vysazen do zlepšení NÚ na stupeň 0-1; 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 stupně ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN; v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby pak v případě, že AST nebo ALT stoupne o ≥ 50 % a trvá ≥ 1 týden; reakcí spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0-1) při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až ≤ 3 násobek ULN; symptomatické hypofyzitidě; diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně > 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyreózou stupně ≥ 3 ; hepatitidě stupně 2 s AST nebo ALT > 3 až 5 násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek ULN. Přípravek má být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. 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 a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Nemá 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, únava. **Časté** ($\geq 1/100$ až $1/10$): anémie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrat, dysgeuzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, artralgie, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, astenie, edém, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C - 8 °C). *Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2-8 °C maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °C). **Balení:** 15ml injekční lahvička až 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 2.5.2017. **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.

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

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.