

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 543535

REDAKCE:
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša
tel., fax: 543 134 226
Přijetí příspěvků:
e-mail: vukfait@centrum.cz
e-mail: bousa@mou.cz

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13
IČO 15549763

Vychází 6krát ročně
Roční předplatné 180 Kč
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.linkos.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUCÍ REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO

REDAKTORA: KOZA IVAN

VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

ČOUPEK PETR
HÁJEK ROMAN
KOCÁK IVO

VALÍK DALIBOR
VORLÍČEK JIŘÍ
ŽALOUDÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno
BILDER JOSEF, Brno
ČOUPEK PETR, Brno
DRBAL JOSEF, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť
FAIT VUK, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha

KOVAŘÍK JAN, Brno
KOZA IVAN, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
REJTHAR ALEŠ, Brno
SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
UJHÁZY VILIAM, Bratislava
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
ŽALOUDÍK JAN, Brno

řehled

Slováček L., Slováčková B., Blažek M., Jebavý L.

Kvalita života onkologických nemocných - definice, koncepce, možnosti hodnocení 163

Mego M., Zajac V.

Probiotiká v onkologii - áno či nie? 167

Berkovcová J., Hajdúch M., Dziechciarková M., Trojanec R., Janošťáková A., Wiecek S., Grygárková I., Kolek V., Vorlíček J.

Predikce účinnosti tyrozinkinázových inhibitorů Egfr1 v léčbě nemalobuněčných plicních karcinomů 171

Původní práceSkovajsová M., Šťovíčková M., Frýbová J., Bitmanová H., Žížalová J., Hlaváčková M., Bartoňková H,
Schneiderová M.,Říčková H.,Mutina Z.,Houserková D.,Palička V., Vedralová J., Kováčová Š.,Julišová I.

Mamotomie - vakuová biopsie a její místo v diagnostice minimálních karcinomů:

současný stav v české republice a výsledky mamma centra Praha 177

Mociková H., Marková J., Skopalová M., Čáp F., Čermák F., Feltl D., Klásková K., Kozák T.

Hodnocení FDG PET nálezů na plicích po léčbě Hodgkinova lymomu 183

Dvořák J., Veselý P., Tomšová M., Melichar B., Petera J., Tyčová V., Nová M.

Retrospektivní studie k vyhodnocení výsledků léčby a určení prognostických faktorů u nemocných ozařovaných pro adenokarcinom rekta 186

Sdělení

Schneiderová M., Belanová R., Bartoňková H., Opletal P.

Magnetická rezonance prsu – první zkušenosti 194

Informace 176**Onkologické společnosti** 198**CONTENTS****Reviews**

Slováček L., Slováčková B., Blažek M., Jebavý L.

Quality of life of oncological patients – definition, conception and possibilities of evaluation 163

Mego M., Zajac V.

Probiotics in oncology - yes or no? 167

Berkovcová J., Hajdúch M., Dziechciarková M., Trojanec R., Janošťáková A., Wiecek S., Grygárková I., Kolek V., Vorlíček J.

Prediction of response in non-small cell lung cancers treated with Egfr1 tyrosine kinase inhibitors 171

Original publicationsSkovajsová M., Šťovíčková M., Frýbová J., Bitmanová H., Žížalová J., Hlaváčková M., Bartoňková H,
Schneiderová M.,Říčková H.,Mutina Z.,Houserková D.,Palička V.,

Vedralová J., Kováčová Š.,Julišová I.

Mammotome - vacuum biopsy and its role in diagnosis of minimal carcinoma:

current status in the Czech Republic and results from The Mamma Center Prague 177

Mociková H., Marková J., Skopalová M., Čáp F., Čermák F., Feltl D., Klásková K., Kozák T.

Evaluation of PET findings in lungs in patients after treatment for Hodgkin's lymphoma 183

Dvořák J., Veselý P., Tomšová M., Melichar B., Petera J., Tyčová V., Nová M.

Retrospective study to evaluate the results of treatment and determine the prognostic factors in patients irradiated for rectal adenocarcinoma 186

Communications

Schneiderová M., Belanová R., Bartoňková H., Opletal P.

Magnetic resonance imaging of the breast – first experiences 194

Information 176**Oncological associations** 198

KVALITA ŽIVOTA ONKOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH - DEFINICE, KONCEPCE, MOŽNOSTI HODNOCENÍ

QUALITY OF LIFE OF ONCOLOGICAL PATIENTS - DEFINITION, CONCEPTION AND POSSIBILITIES OF EVALUATION.

SLOVÁČEK L.^{1,2}, SLOVÁČKOVÁ B.³, BLAŽEK M.², JEBAVÝ L.^{1,2}

¹KATEDRA VÁLEČNÉHO VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ FAKULTY VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ UNIVERZITY OBRANY, HRADEC KRÁLOVÉ

²II. INTERNÍ KLINIKA - ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN A LF UK HRADEC KRÁLOVÉ

³PSYCHIATRICKÁ KLINIKA FN A LF UK, HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Autoři v přehledném článku prezentují problematiku kvality života onkologických nemocných, její definici, koncepci a v poslední řadě možnosti jejího hodnocení.

Klíčová slova: kvalita života - dotazníky kvality života - maligní nádorové onemocnění - onkologický pacient.

Summary

The authors present the issue of quality of life in oncological patients, its definition, conception and possibilities of evaluation in a synoptical article.

Key words: quality of life - quality of life questionnaire - malignant disease - oncological patient.

Úvod

Definovat „kvalitu života“ je velmi nesnadné. Tento termín byl vůbec poprvé použit ve Spojených státech amerických v 50. letech 20. století jako politický slogan a v odstupu několika málo let byl velice často citovaným pojmem i v medicíně (46). Hovoříme-li o kvalitě života, obvykle sledujeme, jaký dopad má onemocnění jedince na jeho fyzický a psychický stav, na jeho způsob života a pocit životní spokojenosti (43). Kvalita života je ryze subjektivní veličinou, která vypovídá o hodnocení závažnosti onemocnění z hlediska samotného pacienta (42). Definice kvality života vychází z tzv. Maslowovy teorie potřeb, tj. potřeba spánku, jídla, pití, apod. (46). Lze ji definovat jako „subjektivní posouzení vlastní životní situace“. Světová zdravotnická organizace definuje kvalitu života z perspektivy optimálního zdraví jako „stav úplné tělesné, duševní a sociální pohody, nikoliv jen absence nemoci či postižení (43).

Na kvalitu života je nahlíženo jako na vícerozměrnou veličinu zahrnující nejen pocit fyzického zdraví a nepřítomnost symptomů onemocnění či léčby, ale v globálním pohledu též psychickou kondici, společenské uplatnění, náboženské a ekonomické aspekty apod. (viz. tabulka č. 1) (27, 28, 46).

Dalšími faktory ovlivňujícími kvalitu života jsou věk, pohlaví, vzdělání, rodinný stav / situace, preferované hodnoty, ekonomická situace, religiozita, kulturní zázemí, přidružená onemocnění (polymorbidita) apod. Celková (globální) kvalita života je pak souhrnem výše uvedených faktorů (43, 46).

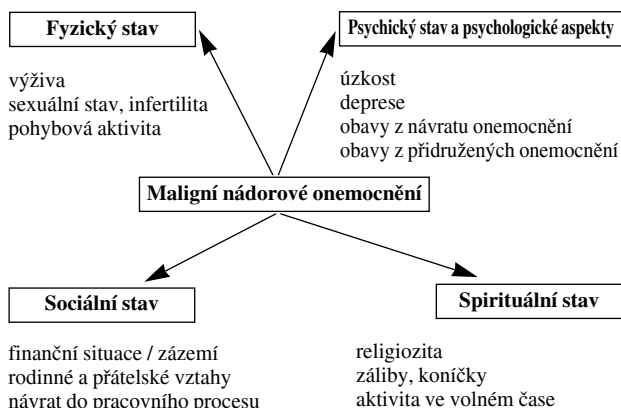
Tabulka č. 1: Faktory ovlivňující kvalitu života nemocného
(modifikováno dle Klenara (27, 28) a Stablové (46).

Faktor	Charakteristika veličiny
Fyzická kondice	Do značné míry určována výskytem různých symptomů onemocnění s event. i nežádoucími účinky aplikované terapie.
Funkční zdatnost	Zahrnuje především stav tělesné aktivity (Performance Status). Jeho posouzení je zpravidla prováděno podle stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) nebo stupnice navržené Karnofskyem. Dále se jedná o schopnost komunikace s rodinou, se spolupracovníky, schopnost uplatnění v zaměstnání, v rodinném životě, apod.
Psychický stav	Hodnocen zejména dle převládající nálady, postoje k životu a nemoci, způsoby vyrovnání se s nemocí a léčbou, dále pak osobnostní charakteristiky, prožívání bolesti, apod.
Spokojenost s léčbou	Jde především o komplexní posouzení prostředí, ve kterém je nemocný léčen, dále pak technikou zručnost ošetřujícího personálu při provádění diagnostických a léčebných výkonů, sdílnost personálu, způsob komunikace s nemocným včetně podávání objektivních informací o zdravotním stavu nemocného.
Sociální stav	Hodnocen na základě údajů o vztazích nemocného k blízkým lidem, o jeho roli ve společenských skupinách, o jeho způsobech komunikace s lidmi, apod.

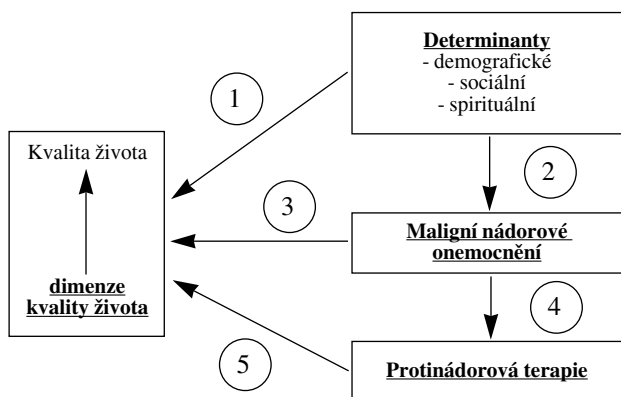
Koncepce kvality života onkologických nemocných

Koncepční model kvality života onkologických nemocných dle Ferrella (14), Granta (16) a Dlouhého (9) vychází ze 4 domén plnohodnotného života každého jedince: 1. fyzický stav, 2. psychický stav a psychologické aspekty, 3. sociální stav, 4. spirituální aspekty (podrobněji viz. obrázek č. 1 a 2).

Obrázek č. 1: Koncepční model kvality života onkologických nemocných (modifikováno dle Ferrella (14) a Granta (16)).



Obrázek č. 2: Model kvality života onkologických nemocných (modifikováno dle Dlouhého (9)).



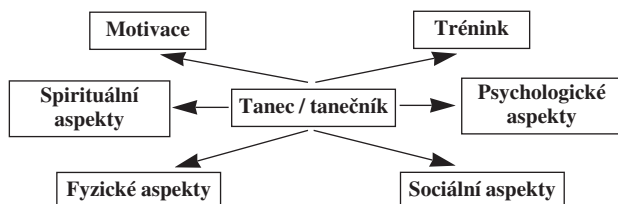
Komentář k obrázku č. 2.

Přehled vztahů mezi veličinami

- 1 Determinanty ovlivňující kvalitu života
- 2 Determinanty ovlivňující objektivní zdravotní stav (výskyt onemocnění)
- 3 Maligní nádorové onemocnění snižují kvalitu života
- 4 Onemocnění vyžadují léčebnou intervenci (protinádorovou terapii)
- 5 Protinádorová terapie ovlivňuje kvalitu života
- 6 Jednotlivé dimenze kvality života vytvářejí celkovou kvalitu života

Velmi zajímavý pohled na koncepci kvality života onkologických nemocných má Kingová (26), která přirovnává kvalitu života onkologického nemocného k tanci. Pacienta s nově diagnostikovaným maligním nádorovým onemocněním přirovnává k tanečníkovi - začátečníkovi a jeho léčbu s následnou péčí k tanečnímu instruktorovi. Kingová (26) dále uvádí, že samotný tanec může probíhat ve trojí podobě: 1. v duetu, tj. léčba a následná péče o nemocného, 2. ve společnosti tanečníků, tj. léčba a následná péče o nemocného, rodina a přátelé, 3. v sólu tanci, tj. tanec nemocného za podpory ošetřovatelského týmu, rodiny a přátel. Autorka (26) rovněž uvádí, že tanec není pouze o pohybech, nýbrž také o postojích, motivaci, fyzických, psychických, sociálních a spirituálních aspektech (pro ilustraci viz. obrázek č. 3 a 4).

Obrázek č. 3: Kvalita života onkologického nemocného aneb tanec (modifikováno dle Kingové (26)).



Obrázek č. 4: Koncepční model kvality života onkologického nemocného (modifikováno dle Kingové (26)).



Možnosti hodnocení kvality života nemocných

Kvalitu života lze v zásadě hodnotit na základě objektivních a subjektivních přístupů, přičemž nejpodstatnějším je subjektivní hodnocení nemocného tak, jak sám vnímá vlastní životní situaci včetně schopnosti svého sebeuplatnění v pracovním, rodinném i sociálním prostředí (42, 43, 46). Nástroji k měření kvality života formalizovaným a standardizovaným způsobem jsou dotazníky kvality života, které kvantifikují dopad nemoci a její léčby na běžný život nemocného (31). V praxi je dle Huvara (22) vytvořena celá řada dotazníků k zjišťování kvality života, přičemž jejich psychometrická výpovědní hodnota a spolehlivost byly testovány dle současných standardů „měření zdraví“. Základní oblasti vytvářející či ovlivňující kvalitu života jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Tabulka č. 2: Okruhy vyšetřované v dotaznících kvality života (modifikováno dle Huvara (22) a Ferranse (13)).

Fyzikální funkce – mobilita, soběstačnost, zrak, sluch, kontinence.
Emocionalita – deprese, lítostivost, pocit strachu, apod.
Sociální funkce – vztahy v rodině, její podpora, vztahy k okolí, náplň volného času.
Práce, domácí práce, nakupování, apod.
Bolest.
Spánek a jeho kvalita.
Symptomy specifické pro dané onemocnění.

K měření kvality života jsou používány dotazníky, které lze rozdělit na generické (obecné) a specifické (specifické pro dané onemocnění nebo specifický aspekt kvality života) (31, 33, 34, 41, 42, 43, 46).

Generické dotazníky hodnotí všeobecně celkový stav nemocného bez ohledu na konkrétní onemocnění, jsou široce použitelné u jakékoliv skupiny populace, bez ohledu na pohlaví, věk, apod. K nejznámějším generickým dotazníkům patří Karnofsky Performance Status Scale (KPSS) (33), Activities of Daily Living (ADL), Sickness Impact Profil (SIP), Short Form 36 Health Subject Questionnaire (SF-36) (32, 37, 45), Nottingham Health Profile (NHP), European Quality of Life Questionnaire Version EQ-5D (EuroQol EQ-5D) (40, 47), World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO QOL-100) (7) apod. Dle Salajky (42) je společnou výhodou těchto generických dotazníků to, že si všímají kvality života nemocných v co nejširším záběru. To znamená, že jsou vhodné zejména k hodnocení kvality života nevýběrových vzorků populace nebo ke srovnání velikosti ovlivnění kvality života různými onemocněními. Na straně druhé týž autor (42) uvádí, že jsou velmi málo citlivé k jemnějším změnám zdravotního stavu dosaženého například léčbou.

Specifické dotazníky jsou vytvořeny pro jednotlivé typy onemocnění nebo pro specifický aspekt kvality života. Dle Stablové (46) je mnohdy jejich součástí právě generický dotazník. Názorným příkladem je dotazník k měření kvality života nemocných s chronickým selháním ledvin - Kidney Disease Quality of Life Instrument (2), jehož součástí je generický dotazník SF-36. Dalšími specifickými dotazníky k měření kvality života jsou například Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - General Version (**FACT-G**) (12, 48) pro nemocné s léčbou chronického onemocnění s jednotlivými modifikacemi, například for patients with Breast cancer, for patients with Bladder cancer, pro nemocné s nádorovým onemocněním European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (**EORTC QLQ-C30**) (30) nebo pro nemocné v terminálním stádiu onemocnění Missoula-Vitas Quality of Life Index V-25 (**MVQLI-V25**) či jeho zkrácená verze Missoula-Vitas Quality of Life Index V-15 (**MVQLI-V15**) (36) apod. Dle Salajky (46) jsou specifické dotazníky výrazem snahy o jednak co nej přesnější poznání faktorů ovlivňujících kvalitu života nemocných, jednak zachování přiměřeného rozsahu, hodnotí poměrně úzké spektrum faktorů, které bezprostředně s daným onemocněním souvisí, jsou tedy mnohem citlivější i k malým změnám v rámci tohoto spektra. Na straně druhé, tyto dotazníky kvality života nejsou vhodné k hodnocení dalších vlivů spolu určujících celkovou kvalitu života.

Nejčastěji užívané dotazníky v hodnocení kvality života onkologických nemocných

Z mnoha zahraničních studií vyplývá, že hodnocení kvality života onkologických nemocných je prováděno jak generickými, tak specifickými dotazníky.

Z generických dotazníků jsou jedny z nejčastěji užívaných dotazníků SF-36, EuroQol - EQ-5D a WHO QOL-100. Dotazník **SF-36** (11, 23, 24, 32, 45) hodnotí 8 kvalit života: 1. limitace ve společenských aktivitách, 2. limitace ve fyzické aktivitě z důvodu zdravotních problémů, 3. limitace v běžných aktivitách z důvodu fyzického zdraví, 4. tělesná bolest, 5. duševní zdraví, 6. limitace z důvodů citových, 7. vitalita, 8. obecný pocit zdraví. Vlastní vyhodnocení dotazníku je prováděno pomocí tzv. TS skóre (Transformed Scales Score) hodnocené v intervalu 0-100. Dotazník **EuroQol - EQ-5D** (1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15, 18, 19, 21, 23, 24, 25, 47) byl vyvinut multidisciplinární skupinou výzkumníků z několika evropských zemí, tzv. European Quality of Life Group) (47). Kvalita života nemocných je měřena pomocí 5 objektivních ukazatelů (dimenzí kvality života) fyzického a psychického zdraví (pohyblivost, sebeobsluha, obvyklá činnost, bolesti / obtíže, úzkost / deprese) (tzv. EQ-5D skóre) a dále pomocí subjektivního ukazatele (subjektivní zdravotní stav), kdy nemocný na tzv. vizuální analogové škále se stupnicí 0 až 100 (0 - nejhorší zdravotní stav, 100 - nejlepší zdravotní stav) označí hodnotu svého aktuálního subjektivního zdravotního stavu (tzv. EQ-5D VAS). Dotazník **WHO QOL-100** (7) hodnotí 6 kvalit života: 1. fyzické zdraví, 2. psychická úroveň, 3. úroveň nezávislosti (soběstačnosti), 4. sociální zázemí, 5. okolní prostředí, 6. duševní zdraví.

Ze specifických dotazníků je nejčastěji užívaným **EORTC QLQ C30** spolu se **specifickými moduly** pro dané nádorové onemocnění (30, 38). Dotazník ve své generické části hodnotí 6 kvalit života u onkologických nemocných: 1. fyzické zdraví, 2. funkční schopnosti, 3. emoce, 4. kognitivní funkce, 5. sociální zázemí, 6. obecný pocit zdraví.

Důležité vlastnosti dotazníků

Dle Kolářové (29), Agta (1) a Badii (3) patří mezi důležité vlastnosti dotazníků: 1. spolehlivost, 2. přesnost, 3. citlivost, 4. vnímavost, 5. validita.

1. Spolehlivost: spolehlivý test je ten, který měří „něco“ konzistentně, opakovatelně. Spolehlivost se zvyšuje počtem dotazů.

2. Přesnost: je důležitá z důvodu umožnění najít rozdíly mezi pacienty.

3. Citlivost: jedná se o schopnost dotazníku detekovat rozdíly v kvalitě života mezi pacienty či skupinami pacientů. Dle Kolářové je tato vlastnost obzvláště důležitá pro klinické studie, kdy se hodnotí kvalita života mezi dvěma randomizovanými skupinami pacientů.

4. Vnímavost: jedná se o schopnost dotazníku detekovat rozdíly v kvalitě života u jednoho pacienta při jejím zhoršení či zlepšení.

5. Validita: validní dotazník hodnotí to, co se požaduje. Validizace dotazníku je proces, kdy se hodnotí interní a externí validita.

Problémy spojené s hodnocením kvality života nemocných

Dle Kolářové (29) existuje mnoho problémů, týkající se hodnocení kvality života nemocných. Autorka tyto problémy rozděluje do několika skupin: 1. problémy spojené s pacientem, 2. problémy spojené s dotazníky, 3. problémy týkající se doby podávání dotazníků, 4. chybějící data.

Ad. 1. Problémy spojené s pacientem: pacient by měl dotazník vyplnit samostatně, tzn. že dotazníky musí být jednoduché a výstižné. Žádá-li pacient pomoc při vyplnění dotazníku, musí mu být poskytnuta takovou formou, aby neovlivnila jeho rozhodnutí. S přibývajícím věkem se zvyšuje procento pacientů odmítajících vyplnit dotazník. Obdobně je tomu u pacientů s diseminovaným onemocněním a u pacientů s nižším vzděláním.

Ad. 2. Problémy spojené s dotazníky: velkým problémem se zdají být dlouhodobé studie užívajících pouze jeden typ dotazníku. Takový dotazník nedostatečně odráží vlastní vývoj onemocnění a vliv léčby. Další problémy jsou ryze technického rázu, zejména pak vlastní statistické vyhodnocení dotazníků. Důležitá je psaná forma dotazníků.

Ad. 3. Problémy týkající se doby podávání dotazníků: v rámci klinických studií jsou dány časové intervaly, kdy se dotazníky budou předkládat. Tyto intervaly závisí na cíli studie, diagnóze a vlastní léčbě daného onemocnění. Při vyplňování dotazníků často asistuje needukovaný střední zdravotnický personál, který může nechtěně ovlivnit vlastní výpověď pacienta. Nedostatečně poskytnutá informace pacientovi o účelu dotazníku, což může vést k vágnímu přístupu k hodnocení dotazníku ze strany pacienta.

Ad. 4. Chybějící data: problémy s počtem možností odpovědí, tj. pacient nemusí najít vhodnou odpověď. Problémy s textem, tj. pacient nemusí dostatečně pochopit otázku. Neadekvátní či složité otázky zejména u starších pacientů. Problémy s překladem dotazníku, tj. není vhodný pro určitou populaci. Problémy s pochopením struktury dotazníku. Problémy s dotazy týkajícími se určité oblasti, zejména pak intimní dotazy. Vyčerpanost pacientů při vyplňování dlouhých a obsáhlých dotazníků.

Závěr

V klinické praxi je běžné posuzovat zdravotní stav pacienta a úspěšnost léčby pouze v jedné medicínské rovině, a to nejčastěji pomocí laboratorních, somatických, a zobrazovacích markerů. Trendem soudobé medicíny je posuzování celkového stavu pacienta komplexněji, za pomoci i dalších aspektů. Více dimenzionální měřítko k posouzení celé řady životních aspektů představuje kvalita života. Různé aspekty mohou být v různé fázi onemocnění a léčby rozdílně zasaženy. A právě tyto informace obohacují poznání lékaře a ošetrovatelského personálu o potřebách pacienta a mohou tak významně přispět ke zkvalitnění péče. Mohou nám také odhalit mechanismy, které modifikují vznik a průběh onemocnění. U onkologických nemocných jsou v zahraničí velmi dobré zkušenosti s „**Quality of Life Team**“, které jsou personálně obsazeny ošetřujícími lékaři, středním a vyšším zdravotnickým personálem edukovaným v problematice kvality života nemocných, klinickým psychologem, psychoterapeutem, sociálním pracovníkem a v neposlední řadě data managerem. Důvodem, proč zřizovat tyto speciální týmy je, že péči o onkologického nemocného a jeho rodinu je připravováno prostředí, do kterého se nemocný vrací po náročné terapii a které ovlivňuje jeho adaptaci (17, 20, 35, 39, 44).

Literatura

1. Agt, H. M., Essink-Bot, M. L., Krabbe, P. F., Bonsel, G. J.: Test - retest reliability of health state valuations collected with the EuroQol questionnaire. *Soc Sci Med* 1994, 39 (11): 1537-1544.
2. Alvarez-Ude, F., Galan, P., Vincente, E. et al.: Adaptation and validation of the Spanish version „Kidney Disease Questionnaire“. *Nefrologia* 1997, 17 (6): 486.
3. Badia, X., Diaz-Prieto, A., Rue, M., Patrick, D. L.: Measuring health and health state preferences among critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996, 22 (12): 1379-1384.
4. Badia, X., Schiaffino, A., Alonso, J., Herdman, M.: Using EuroQol 5-D in the Catalan general population: feasibility and construct validity. *Qual Life Res* 1998, 7 (4): 311-322.
5. Badia, X., Herdman, M., Schiaffino, A.: Determining correspondence between scores on the EQ-5D „thermometer“ and a 5-point categorical rating scale. *Medical Care* 1999, 37 (7): 671-677.
6. Bjork, S., Norinder, A.: The weighting exercise for the Swedish version of the EuroQol. *Health Econ* 1999, 8 (2): 117- 126.
7. Bureš, J., Živný, P., Pecharová, H., Rejchrt, S., Kopáčková, M., Široký, M., Palička, V.: Kvalita života nemocných léčených úplnou domácí enterální výživou. .
8. Daňková, I., Dlouhý, M.: Měření zdravotního stavu pomocí dotazníku Euro-QoL. In: *Zdravotní politika a ekonomika, sborník č. 2, Institut zdravotní politiky a ekonomiky, Kostelec nad Černými lesy 2001*, 18.
9. Dlouhý, M., Bezoušková, J., Daňková, I., Foktová, I., Kopecká, P., Roupová, E., Tučková, L., Ženatá, K.: Zdravotní aspekty kvality života starší populace s různou formou institucionalizované péče. *Institut zdravotní politiky a ekonomiky, Kostelec nad Černými lesy 2001*, 1-27.
10. Essink-Bot, M. L., Stouthard, M., Bonsel, G. J.: Generalizability of valuations on health status collected with the EuroQol questionnaire. *Health Economics* 1993, 2 (4) : 237-246.
11. Essink-Bot, M. L., Krabbe, P. F., Bonsel, G. J., Aaronson, N. K.: An empirical comparison of four generic health status measures. The Nottingham Health Profile, the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey, the COOP/WONCA charts, and the EuroQol instrument. *Med Care* 1997, 35 (5): 522-537.
12. FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).
13. Ferrans, C.: Quality of Life Index - Cancer Version. In: King, C. R., Hinds, P. S.: *Quality of Life from Nursing and Patient Perspectives - Theory - Research - Practice.*, Jones and Bartlett Publishers, 2nd Edition, 2003, 451-454.
14. Ferrell, B. R., Grant, M. M.: Quality of Life Scale: Bone Marrow Transplant. In: *Quality of Life from Nursing and Patient Perspectives: Theory, Research, Practice.* Jones and Bartlett Publishers, 2nd Edition, 2003, 455-465.
15. Graf von der Schulenburg, J., Claes, C., Greiner, W., Uber, A.: Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1998, 6 (1, S): 3- 30.
16. Grant, M., Ferrell, B., Schmidt, G. M., Fonbuena, P., Niland, J. C.: Measurement of quality of life in bone marrow transplant survivors. *Qual Life Res.* 1992, 1 (6): 375-384
17. Hinds, P. S., King, C. R.: Nursing and Patient Perspectives on Quality of Life. In: King, C. R., Hinds, P. S.: *Quality of Life from Nursing and Patient Perspectives - Theory - Research - Practice.*, Jones and Bartlett Publishers, 2nd Edition, 2003, 413-418.
18. Hisashige, A., Mikasa, H., Katayama, T.: Description and valuation of health-related quality of life among the general public in Japan by the Euro-Qol. *J Med Invest* 1998, 45 (1-4): 123-129.
19. Hollingworth, W., Mackenzie, R., Todd, C. J., Dixon, A. K.: Measuring changes in quality of life following magnetic resonance imaging of the knee: SF-36, EuroQol or Rosser index? *Qual Life Res* 1995, 4 (4): 325-334.
20. Holzner, B., Kemmler, G., Sperner-Unterwieser, B., Kopp, M., Dunser, M., Margreiter, R., Marschitz, I., Nachbaur, D., Fleischhacker, W. W., Greil, M.: Quality of life measurement in oncology - a matter of the assessment instrument? *Eur J Cancer* 2001, 37 (18): 2349-2356.
21. Houle, C., Berthelot, J. M.: Health Analysis and Modeling Group SC. A Head-to-Head Comparison of the Health Utilities Index Mark 3 and the EQ-5D for the Population Living in Private Households in Canada. *Quality of Life, Newsletter* 2000, 24: 5-6.
22. Huvar, I.: Kvalita života při močové inkontinenci. *Praktická gynekologie* 2003, 1: 18.
23. Jenkinson, C., Gray, A., Doll, H., Lawrence, K., Keoghane, S., Layte, R.: Evaluation of index and profile measures of health status in a randomized controlled trial. Vompairson of the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, EuroQol, and disease specific measures. *Med Care* 1997, 35 (11): 1109-1118.
24. Johnson, J. A., Coons, S. J.: Comparison of the EQ-5D and SF-12 in an adult US sample. *Qual Life Res* 1998, 7 (2): 155- 166.
25. Johnson, J. A. et al.: Valuation of EuroQol (EQ-5D) health states in an adult US sample. *Pharmacoeconomics* 1998, 13: 421-433.
26. King, C. R., Hinds, P. S.: *Quality of Life from Nursing nad Pateint Perspectives - Theory - Research - Practice.*, Jones and Bartlett Publishers, 2nd edition, 2003, 533.
27. Klener, P. a kol.: *Klinická onkologie.* Praha, Galén, 2002, 231-237.
28. Klener, P. a kol.: *Klinická onkologie.* Praha, Galén, 2002, 283-285.
29. Kolářová, R.: Kvalita života z pohledu klinických studií. In: *Vodvářka, P. a kol.: Podpůrná léčba v onkologii 2003: podpora výživy, léčba komplikací chemoterapie, bolest, kvalita života, genetika.* Praha, Galén, 2004, 183-189.
30. Kopp, M., Schweigkofler, H., Holzner, B., Nachbaur, D., Niederwieser, D., Fleischhacker, W. W., Kemmler, G., Sperner- Unterwieser, B.: EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison. *Eur J Haematol.* 2000, 65 (2): 97- 103.
31. Koudelková, A.: Kvalita života - základní principy konstrukce dotazníku. *UK FTVS Praha, katedra jazyků.* .
32. Kožnarová, R., Hrachovinová, T., Saudek, F., Adamec, M., Vlasáková, Z., Bouček, P., Trunečka, P.: Vliv úspěšné transplantace ledviny a pankreatu na kvalitu života diabetiků I. typu. První zkušenosti s hodnocením dotazníkem SF-36. .
33. Krivohlavý, J.: *Psychologie nemocí.* Praha, Grada, 2002, 162-183.
34. Loring, K.: Quality of Life - Visual Life Analogue Scale (VAS). In: King, C. R., Hinds, P. S.: *Quality of Life from Nursing nad Pateint Perspectives - Theory - Research - Practice.*, Jones and Bartlett Publishers, 2nd edition, 2003, 429-430.
35. Mesanyová, M., Šimek, J.: Transplantace kostní dřenež z pohledu pacienta. *Prakt Lék* 2004, 84 (9): 536-540.
36. Missoula-Vitas Quality of Life Index. .
37. Myers, C., Wilks, D.: Comparison of EuroQol and SF-36 in patients with chronic fatigue syndrome. *Qual Life Res* 1999, 8 (1-2): 9-16.
38. Norum, J.: Quality of life (QoL) measurement in economical analysis in cancer: A comparison of the EuroQol questionnaire, a simple Qol-scale and the global QoL measure of the EORTC QLQ-C30. *Oncol Rep* 1996, 3 (4): 787-791.
39. Padilla, G. V., Grant, M. M.: In: King, C. R., Hinds, P. S.: *Quality of Life from Nursing nad Pateint Perspectives - Theory - Research - Practice.*, Jones and Bartlett Publishers, 2nd edition, 2003, 447-450.
40. Rabin, R., de Charro, F.: EQ-5D: a measure of health status from the Euro-Qol Group. *Ann Med* 2001, 33 (5): 337- 343.
41. Quality of Life for Patients with Chronic Illness. .
42. Salajka, F.: Kvalita života onkologicky nemocných - kritérium úspěšnosti naší péče. *Klinická onkologie* 2001, 1: 27-29.
43. Slovacek, L., Slovackova, B., Jebavy, L.: Global Quality of Life in Patients Who Have Undergone the Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Finfing from Transversal and Retrospective Study. *Exp Oncol* 2005, September 27 (3): 238- 242.
44. So, W. K., Dodgson, J., Tai, J. W.: Fatigue and quality of life among Chinese patients with hematologic malignancy and bone marrow transplantation. *Cancer Nurs* 2003, 26 (3): 211-219.
45. Sobotík, Z.: Zkušenosti s použitím předběžné české verze amerického dotazníku o zdraví (SF-36). *Zdravotnictví* 1998, 1- 2: 50-54.
46. Stablová, A.: Kvalita života dialyzovaných nemocných. *UK FTVS Praha, laboratoř sportovní motoriky.* .
47. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990, 16 (3): 199-208.
48. You, L. M., Fielding, R., Chan, C. L. W., Tse, V. K. C., Choi, P. H. K., Lau, W. H., Choy, D. T. K., O, S. K., Lee, A. W. M., Sham, J. S. T.: Measuring Quality of Life of Chinese Cancer Patients - A validation of the Chinese Version of the Functional Assessment of cancer Therapy- general (FACT-G) Scale. *Cancer* 2000, 88 (9): 1715-1722.

Došlo: 12.12. 2005

Přijato: 23.1 2006

PROBIOTIKÁ V ONKOLOGII - ÁNO ČI NIE?

PROBIOTICS IN ONCOLOGY - YES OR NO?

MEGO M.¹, ZAJAC V.²

¹ NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRATISLAVA,

² ÚSTAV EXPERIMENTÁLNEJ ONKOLOGIE, SAV, BRATISLAVA, SLOVENSKO

Súhrn

Probiotiká sú definované ako živé mikroorganizmy, s prospešným účinkom na zdravie človeka pri podávaní v dostatočných množstvách. Ich účinok je veľmi úzko prepojený s prirodzenou funkciou črevnej flóry. Môžu sa výrazne uplatniť v liečbe a predovšetkým v prevencii mnohých civilizačných ochorení. Skúsenosť s probiotikami u onkologických pacientov je obmedzená vzhľadom na riziko vyvolania iatrogénnej infekcie. Predpokladom ich širšieho použitia je dostupnosť bezpečných kmeňov s dokázanou klinickou účinnosťou.

Kľúčové slová: probiotiká, onkológia, kolonizačná rezistencia, bezpečnosť, črevná flóra

Summary

Probiotics are defined as live microorganisms which administered in adequate amounts confer a health benefit on the host. Their effect is closely related to the natural function of gut flora. Probiotics could be applied in therapy and mainly in prevention of many civilization disorders. The experience with the use of probiotic bacteria in cancer patients is limited with regard to evoking the iatrogenic infection. Availability of safe probiotic strains with demonstrated clinical effectivity is the main assumption of their wider application.

Key words: probiotics, oncology, colonization resistance, safety, gut flora

Úvod

Probiotiká sú definované ako živé mikroorganizmy, s prospešným účinkom na zdravie človeka pri podávaní v dostatočných množstvách (1).

Skúšajú sa pri prevencii a liečbe antibiotikami indukovanej a infekčnej hnačky, v prevencii urogenitálnych infekcií, hepatálnej insuficiencii, kde sú alternatívou laktulózy, laktózovej intolerancii, idiopatických črevných zápaloch, syndróme dráždivého hrubého čreva. Testuje sa aj ich vplyv na hladinu cholesterolu, lipidov, hypertenziu ako aj ich imunomodulačný účinok pri reumatických a alergických ochoreniach (1,2,3). Ďalšou možnosťou ich uplatnenia je primárna a sekundárna prevencia kolorektálneho karcinómu.

V poslednom období pozorujeme výrazný nárast záujmu o probiotiká, čo sa prejavuje aj množstvom publikovaných prác v tejto oblasti. Napriek tomu ich použitie v onkológii zostáva zatiaľ kontroverzné, predovšetkým vzhľadom na riziko vyvolania iatrogénnej infekcie.

Charakteristika prirodzenej črevnej flóry človeka

Mikroflóru osídľujúcu hrubé črevo tvorí asi 500 druhov baktérií zaradených do 40 rodov. U dospelého jedinca sú najpočetnejšie gramnegatívne anaeróby rodu *Bacteroides*, ďalej grampozitívne anaeróbne paličky a koky, medzi ktorými prevažujú bifidobaktérie, ktoré môžu tvoriť až 25% celkovej populácie. Žiadna zložka anaeróbnej mikroflóry nie je účinným patogénom. Najdôležitejšou úlohou mikroflóry je zabrániť pomnoženiu patogénnych mikroorganizmov, pričom vzájomná interakcia jej zložiek má kompetitívny charakter (5,6,7). Ďalšou významnou funkciou je produkcia mastných kyselín s krátkym reťazcom dôležitých najmä z hľadiska výživy buniek črevnej sliznice (8,9).

Účinky probiotík na imunitný systém

Relatívne málo prebádanou funkciou je vplyv črevnej mikroflóry na vývoj imunitného systému. Väčšina prác zaoberajúcich sa týmto vplyvom využíva hlavne experimentálne modely zvierat (10,11,12,13). Na podklade takéhoto ovplyvnenia imunitného systému sa pozoroval tiež protinádorový efekt (14). Použitie probiotických baktérií vedie k stimulácii humorálnej imunity, predovšetkým k zvýšeniu produkcie povrchového IgA (15, 16), ďalej k zvýšeniu produkcie cytokínov, hlavne TNF alfa, IL-6, IL-2, IL-5, IL-1 (17,18). Pozorovala sa tiež reverzia vekom spojeného poklesu cytokínov (19,20) ako aj stimulácia nešpecifickej imunity, hlavne fagocytózy (21,22). Po cieleom osídlení nedonosených detí a ohrozených novorodencov nepatogénnym kmeňom *Escherichia coli* 083 sa zistila stimulácia imunitného systému, dôsledkom ktorej bolo odstránenie črevných patogénov, výrazne znížený výskyt nozokomiálnych infekcií a znížená potreba liečiť antibiotikami (23). Črevná flóra za normálnych okolností stimuluje nielen vývoj imunity lokálnej, ale aj systémovej (9,11,12,24,25). Nezodpovedanou zostáva otázka, do akej miery sa môže stimulácia imunity uplatniť u onkologického pacienta imunosuprimovaného základným ochorením, ako aj aplikáciou chemo- a radioterapie.

Hnačka

Hnačka je pomerne častou komplikáciou u pacientov s nádorovým ochorením. Na jej vzniku participuje niekoľko mechanizmov; malabsorpcia na podklade mukozitídy vyvolanej chemoterapiou, dysmikróbia vyvolaná širokospektrálnymi antibiotikami ako aj predispozícia k infekčnej hnačke u imunosuprimovaného pacienta. Niektoré cytostatiká a ich meta-

bolity indukujú hnačku priamo účinkom na črevnú sliznicu. Použitie probiotík v prevencii a liečbe hnačky je založené nielen na teoretických predpokladoch, ale aj na výsledkoch niekoľkých štúdií. Baktérie mliečneho kvasenia sa podieľajú na úprave dysmikróbie, kompetujú o substrát s patogénnymi baktériami, produkujú bakteriocíny, zvyšujú transepiteliálnu rezistenciu (26,27). Ich enzymatická aktivita ovplyvňuje hnačku aktiváciou alebo deaktiváciou metabolitov, ktoré hnačku vyvolávajú. Produkcia mastných kyselín s krátkym reťazcom, ktoré sú dôležité pre výživu črevných buniek sliznice, prispieva aj k ich antidiaroidnému účinku (8,9).

Pri prevencii antibiotikami indukovanej hnačky sa v dvojito-slepých klinických štúdiách zistil protektívny účinok probiotík obsahujúcich *Saccharomyces boulardii* (1,28) a *Enterococcus faecium* (29). Podávanie probiotík viedlo k výraznému poklesu rekurencie choroby pri prevencii infekčných ochorení spojených s *Clostridium difficile* (30). Trvanie rotavírusovej hnačky u detí a hnačky u imunokompromitovaných HIV pozitívnych pacientov sa významne skrátilo po podaní kmeňov *Lactobacillus sp.* resp. *S. boulardii* (31,32).

Metaanalýza 9 randomizovaných placeboom kontrolovaných štúdií ukázala významné zníženie incidence antibiotikami asociovaných hnačky u detí (33). Ďalšia metaanalýza, v ktorej bolo zahrnutých 23 štúdií ukázala štatisticky významné zníženie rizika a trvania infekčnej hnačky (34). Väčšina z týchto štúdií bola uskutočnená s probiotickým kmeňom *Lactobacillus GG*. Incidencia hnačky počas liečby akútnej leukémie sa pohybuje medzi 15 - 80%. Závažná hnačka stupňa 3 - 4 tvorí z toho 8-20% a je oveľa častejšia počas indukčnej fázy chemoterapie (35,36, 37,38). V štúdií fázy II. uskutočnenej na našom pracovisku preventívne podávanie probiotického kmeňa *Enterococcus faecium* M-74 so selénom bolo spojené s nízkou incidenciou (14%) ako aj závažnosťou (všetko stupeň 1) hnačky, napriek tomu, že polovica pacientov dostávala indukčnú liečbu (39,40). Uvedené výsledky je však potrebné overiť v randomizovanej placeboom kontrolovaných štúdií. Incidencia irinotecanom vyvolanej hnačky sa pohybuje medzi 60-90%, z čoho závažná hnačka tvorí 20-40%, ktorá je výrazným faktorom morbidita a mortality počas liečby (41). Na jej vzniku sa významnou mierou podieľa jeden z metabolitov irinotecanu, SN38 (7-ethyl-10 hydroxycamptothecin), ktorý je v pečeni glukuronovaný a následne vylúčený do čreva. Vplyvom aktivity bakteriálneho enzýmu beta-glukuronidázy je v črevnom lumene opätovne dekonjugovaný. V tejto forme vyvoláva priame poškodenie črevnej sliznice spojené s malabsorpciou vody, elektrolytami a rozvojom hnačky. Je známe, že probiotické baktérie znižujú aktivitu črevnej beta-glukuronidázy (42), čím by sa mohli uplatniť v prevencii hnačky u pacientov liečených irinotecanom.

Neutropenický pacient

Skúsenosti s podávaním probiotických baktérií u neutropenických pacientov s nádorovým ochorením sú veľmi obmedzené, vzhľadom na obavu z vyvolania iatrogénnej infekcie u imunokompromitovaného jedinca.

Asi 80% infekcií u neutropenických pacientov pochádza z endogénnej flóry (43). Za hlavnú bránu vstupu sa považuje črevná sliznica (44,45) pričom alterácia črevnej flóry u imunokompromitovaného jedinca vedie k získaniu virulentných baktérií. Táto zmena je spôsobená použitím širokospektrálnych antibiotík suprimujúcich rast normálnej anaeróbnej črevnej flóry (43,46).

Kompetitívna inhibícia kolonizácie čreva patogénnymi mikroorganizmami prostredníctvom baktérií mliečneho kvasenia by mohla byť jednou z možností prevencie febrilnej neutropénie u onkologických pacientov. V porovnaní s existujúcou selektívnou dekontamináciou čreva chinolónmi a/alebo trimethoprim- sulfamethoxazolom, možno očakávať zníženie incidence aj mykotických a grampozitívnych infekcií na podklade ovplyvnenia črevnej mikróflóry.

V literatúre sú len anekdotálne správy o použití probiotík u pacientov s neutropéniou. V experimentálnom animálnom modeli cyklofosfamidom indukovanej neutropénie viedlo podávanie teploinaktivovaného kmeňa *Enterococcus faecalis* FK-23 k skrá-

tieniu dĺžky trvania neutropénie a k urýchleniu reštitúcie počtu neutrofilov (47). Taktiež orálne alebo intraperitoneálne profylaktické podanie tohto kmeňa významne predĺžilo prežívanie myši po infekcii druhom *Candida albicans* a znížilo počet viabilných kandid izolovaných z obličiek infikovaných myši (48). Hengens a kol. podávali kmene *Lactobacillus sp.* piatim neutropenickým pacientom, ktorí mali intestinálnu flóru suprimovanú antibiotickou liečbou. Ani v jednom prípade laktobacily neboli úspešné pri spontánnej rekolonizácii čreva enterickými baktériami. Len u 2 pacientov však bolo detegované významné množstvo laktobacilov v stolici (45,49). V randomizovanej štúdií 33 det-ských pacientov s leukémiou a solidnými tumormi dostávalo framyceťin, colymicin, nystatin a metronidazol v 35 neutropenických epizódach, kým co-trimoxazol s laktobacilmi bol aplikovaný v 35 epizódach u 35 pacientov. Nebol pozorovaný významný rozdiel v incidencii infekcie vzniknutej v priebehu neutropénie a ani v dĺžke trvania neutropénie. Kombinácia co-trimoxazolu s laktobacilmi však bola výrazne lepšie tolerovaná (50).

Možnosť prevencie febrilnej neutropénie baktériami mliečneho kvasenia sme sa pokúsili overiť u neutropenických pacientov prostredníctvom probiotického kmeňa *Enterococcus faecium* M-74 so selénom.

V štúdií fázy I. prebiehajúcej v NOU sme podávali probiotický kmeň *Enterococcus faecium* M-74 so selénom 11 onkologickým pacientom (40). Cieľom štúdie bolo stanovenie dávky a bezpečnosti u pacientov so solidnými a hematologickými malignitami. V prvej fáze bolo zaradených 6 pacientov liečených chemoterapiou pre nádor z germinatívnych buniek. Profylaxiu nepatogénnym kmeňom *E. faecium* M-74 dostávali počas 3. a 4. cyklu. Iničiálna dávka bola 6×10^9 viabilných buniek denne. Vzhľadom na nedostatočnú kolonizáciu čreva u prvých 3 pacientov bola dávka zvýšená na 18×10^9 denne. Po vyhodnotení bezpečnosti bol probiotický kmeň podávaný 5 pacientov s relapsom akútnej leukémie. V 8 z 10 cyklov chemoterapie bola u 5 pacientov s germinatívnymi nádormi zachytená závažná neutropénia stupňa 3/4. Ani u jedného z nich nebola prítomná febrilná epizóda. Kolonizácia čreva u pacientov s germinatívnymi tumormi pri dávke 18×10^9 denne dosahovala 10^5 až 10^6 CFU/g stolice. U 5 pacientov s akútnou leukémiou bola prítomná neutropénia stupňa 3/4 počas 127 dní. Bolo zaznamenaných 12 febrilných epizód. Ani v jednom prípade však nebol pôvodcom infekcie testovaný bakteriálny kmeň. Následne bolo do štúdie fázy II zaradených 14 pacientov s myeloidnou leukémiou liečených chemoterapiou. Počas 1. cyklu chemoterapie dostávali dennú dávku 36×10^9 baktérií *E. faecium* M-74 so selénom. U všetkých pacientov došlo k rozvoju febrilnej neutropénie. Počas 231 dní závažnej neutropénie stupňa 3-4 sme zaznamenali 30 febrilných epizód, avšak žiadnu vyvolanú probiotickým kmeňom. Neboli pozorované ani závažnejšie nežiadúce účinky (39).

Jedna z príčin zlyhania účinnosti probiotika v prevencii febrilnej neutropénie môže byť prítomnosť ďalších brán vstupu infekcie ako napríklad centrálna venózne katétre. Vysoká incidencia bakterémie vyvolane koaguláza-negatívnym stafylokokom tento fakt aj podporuje. Tiež efektívnosť kolonizácie, poškodenie sliznice chemoterapiou, dávka ako aj vybraný probiotický kmeň sa môžu podieľať na tejto skutočnosti.

Kolorektálny karcinóm

Kolorektálny karcinóm je u nás najčastejším karcinómom tráviaceho traktu a je druhým najčastejším karcinómom po karcinóme pľúc u mužov a karcinóme prsníka u žien (okrem rakoviny kože), pričom jeho incidencia má stúpajúci charakter (51). Už dlhší čas je prijímaná predstava, že baktérie zohrávajú významnú úlohu v procese vzniku a vývoja kolorektálneho karcinómu (52,53). Bakteriálna flóra môže ovplyvniť kolorektálnu karcinogézu produkciou enzýmov, ktoré transformujú prokarcinogény na aktívne karcinogény. Medzi tieto patria beta-glukuronidáza, glykozidáza, azoreduktáza, nitroreduktáza (42,54). Medzi hlavné efektorové mechanizmy, ktorými mikróflóra ovplyvňuje vývoj karcinómu patrí: dekonjugácia žlčo-

vých kyselín a tvorba sekundárnych žľových kyselín, aktivácia prokarcinogénov, fermentácia vedúca k tvorbe mastných kyselín s krátkym reťazcom, tvorba diacylglycerolu, syntéza pentánov a adsorpcia hydrofóbných molekúl (55).

Baktérie mliečneho kvasenia zohrávajú významnú úlohu v spomalení kolorektálnej karcinogenézy. Ich účinok spočíva v posilnení imunitného systému hostiteľa, supresii rastu a aktivity intestinálnych mikróbov produkujúcich karcinogény a promótorov, kompetitívnu kolonizáciu alebo produkciu inhibítorov, vo viazaní karcinogénov, produkcii antimutagénnych komponentov, produkcii butyrátu stimulujúceho apoptózu abnormálnych buniek, inhibícii konverzie žľových kyselín na sekundárne žľové kyseliny a ovplyvnením fekálneho pH (3). Ďalší protektívny efekt probiotík pri kolorektálnom karcinóme vedie cez ovplyvnenie idiopatických črevných zápalov, známej prekancerózy (56). Dôkaz protektívneho účinku probiotík pochádza z animálnych štúdií, kde sa skúmal ich vplyv na chemicky indukovanú karcinogenézu najčastejšie pomocou 1,2-dimetylhydrazínu (41). Podávanie probiotík viedlo priamo k supresii tvorby aberantných krypt (57). V humánnych štúdiách bol ich protektívny význam potvrdený len nepriamo prostredníctvom zníženia exkrécie fekálnych mutagénov, (58), poklesu aktivity enzýmov spôsobujúcich konverziu prokarcinogénov, zvýšenia aktivity detoxifikačných enzýmov (59,60) a stimuláciou imunity (4,61). Suplementácia potravy pomocou kmeňov *Lactobacillus sp.* viedla k zníženiu fekálnej aktivity beta-glukuronidázy, nitroreduktázy, azoreduktázy, ktoré sa zúčastňujú premeny prokarcinogénov na karcinogény (42). Podobný efekt na aktivitu fekálnej beta-glukuronidázy malo podávanie probiotického kmeňa *Enterococcus faecium* M-74 (4). Nie všetky používané probiotické kmene majú rovnaký protektívny účinok. Súvisí to jednak s ich schopnosťou prejsť cez ochrannú bariéru tvorenú kyslým prostredím žalúdka, ako aj ich enzymatickou výbavou, schopnosťou kolonizovať črevo a rastovým potenciálom.

Protektívny účinok probiotík sa začína využívať pri infekcii vyvolanej *Helicobacter pylori*. Aiba a kol, pozorovali supresiu kolonizácie žalúdočnej sliznice *H.pylori* pomocou probiotického kmeňa *Lactobacillus salivarius* in vitro ako aj v gnotobiotickom myšom modeli (62). Sakamoto a kol. skúšali efekt *Lactobacillus gasseri* OLL2716 u 31 jedincov s helicobakteriovou infekciou. Podávanie tohto probiotika viedlo k supresii *H.pylori* a redukcii zápalu žalúdočnej sliznice (63). Vzhľadom na karcinogénny potenciál *H. pylori*, jeho rastu a rezistenciu na antibiotiká a nežiadúce účinky antibiotík sa probiotický spôsob eradikácie ukazuje ako veľmi výhodná alternatíva. Vplyv probiotík pri prevencii kolorektálneho karcinómu teda potvrdzuje význam bakteriálnej flóry v etiológii kolorektálneho karcinómu a zároveň predstavuje cestu vhodnú na zníženie jeho incidence. Ďalšie štúdie však budú potrebné na selekciu kmeňov s najlepším profilom účinnosti.

Bezpečnosť

Aj keď incidencia infekcií vyvolaných baktériami mliečneho kvasenia je extrémne nízka, existuje určité riziko, že tieto sa môžu stať patogénnymi (64). Toto riziko sa u imunokompromitovaného jedinca pochopiteľne zvyšuje. Je to tiež jednou z hlavných príčin obmedzených skúseností s podávaním probiotík imunokompromitovaným pacientom. Navyše vplyvom chemoterapie a rádioterapie dochádza aj k lokálnemu poškodeniu črevnej sliznice.

V literatúre sú popísané kazuistiky, kde baktérie mliečneho kvasenia spôsobili lokálne infekcie hrudníka, gastrointestinálneho, urogenitálneho traktu ako aj meningitídy (64,65). Bakteriémia vyvolaná kmeňom *Bacillus subtilis* bola popísaná u 4 z 20 onkologických pacientov, ale bola referovaná aj u ďalších ťažko chorých pacientov (66). Tento fakt potvrdzuje aj skúsenosť nášho pracovníka. Tiež bola referovaná fungémia vyvolaná kvasinkami *Saccharomyces* u neutropenického pacienta s akútnou leukémiou. Išlo o 6 mesačného pacienta, u ktorého bola uskutočnená profylaxia hnačky pomocou *Saccharomyces boulardii* (67). Podobná infekcia bola zaznamenaná aj u ďalších 2 imunokompromitovaných jedincov dostávajúcich profylaxiu *Saccharomyces boulardii* (68). V uvedených prípadoch bola infekcia úspešne zvládnutá antimykotickou liečbou. Z týchto skutočností vyplýva tiež prirodzená požiadavka na citlivosť probiotických kmeňov na antimikrobiálne látky používané v bežnej klinickej praxi.

Možné riziko podávania probiotík súvisí so vznikom a prenosom rezistencie medzi probiotickým kmeňom a endogénnou flórou. Zvyšujúci sa počet vankomycin-rezistentných kmeňov *Enterococcus faecium* môže súvisieť s používaním antimikrobiálnych preparátov u zvierat a ľudí. Bol tiež dokázaný génový prenos medzi enterokokmi gastrointestinálneho traktu u potkanov, ako aj prenos medzi laktobacilmi a enterokokmi (69,70). Nami použité kmeň *Enterococcus faecium* M-74 vykazoval citlivosť na väčšinu antibiotík a chemoterapeutík používaných v klinickej praxi. Bol tiež testovaný za účelom prenosu génov rezistencie na tetracyklín a vancomycin in vitro. Takýto transfer nebol úspešný (osobná komunikácia Aarestrup FM, 2002). Napriek bezpečnosti nami testovaného kmeňa sa domnievame, že podávanie probiotických preparátov neutropenickým pacientom by malo prebiehať len v rámci klinických štúdií, kým nebudú k dispozícii ďalšie údaje o ich bezpečnosti.

Záver

Záverom môžeme konštatovať, že doterajšie práce s baktériami mliečneho kvasenia poukazujú na to, že vybrané kmene majú priaznivý potenciál na ľudské zdravie. Môžu sa uplatniť ako adjuvans chemo- a rádioterapie, ale aj v prevencii nádorových ochorení.

Predpokladom ich širšieho použitia v onkológii je však overenie účinnosti vybraných probiotických kmeňov ako aj ich bezpečnosti v randomizovaných štúdiách.

Literatúra.

1. McFarland LV, Elmer GW. (1995): Biotherapeutic agents: past, present and future. Microecol Ther 23, 46-73.
2. Rolfe RD. (2000): The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. J Nutr 130, 396S-402S.
3. Sanders ME. (2000): Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. J Nutr 130, 384S-390S.
4. Ferenčík M, Ebringer L, Mikeš Z, Jahnová E, Čiznár I (1999): Beneficial modification of the human intestinal microflora using orally administered lactic acid bacteria. Bratisl Lek Listy 100, 238-245.
5. Cebra JJ, Jiang HJ, Šterzl J, Tlaskalová-Hogenová H. (1999): The role of mucosal microbiota in the development and maintenance of the mucosal immune system. In: Ogra, P. et al.: Mucosal Immunology. New York, Academic Press, pp. 19-30.
6. Savage DC. (1999): Mucosal microbiota. In: Ogra, P. et al.: Mucosal Immunology. New York, Academic Press, pp. 19-30.
7. Wilson KH (1995): The gastrointestinal microflora. In: Textbook of Gastroenterology. Ed. T. Yamada. J. Philadelphia, B. Lippincott Co. pp. 607-618.
8. Batt RM, Rutgers HC, Sencak AA. (1996): Enteric bacteria: friend or foe? J Small Anim Pract 37, 261-267.

9. Chapman MA. (2001): The role of the colonic flora in maintaining a healthy large bowel mucosa. Ann R Coll Surg Engl 83, 75-80.
10. Midtvedt T. (1997): Germ-free and conventional animal models for intestinal carbohydrate disposition. J Gastroenterol. H. 32, 25S-27S.
11. Tlaskalová-Hogenová H (1997): Gnotobiology as a tool. In: Manual of Immunological Methods. Ed. I. Lefkowitz. London, New York, Academic Press, pp. 1524-1527.
12. Tlaskalová-Hogenová H, Šterzl J, Štěpánková R. et al. (1983): Development of immunological capacity under germ-free conditions. Ann. N. Y. Acad. Sci. 409, 96-113.
13. Erickson KL, Hubbard NE. (2000): Probiotic immunomodulation in health and disease. J Nutr 130, 403S-409S.
14. Kato I, Endo K, Yokokura T. (1994): Effects of oral administration of *Lactobacillus casei* on antitumor responses induced by tumor resection in mice. Int J Immunopharmacol 16, 29-36.
15. Perdigon G, Alvarez S, Pesce de Ruiz Holgado A. (1991): Immunoadjuvant activity of oral *Lactobacillus casei*: influence of dose on the secretory immune response and protective capacity in intestinal infections. J Dairy Res 58, 485-496.

16. Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, Agüero G, Gobbato N. (1995): Immune system stimulation by probiotics. *J. Dairy Sci.* 78, 1597-1606.
17. Marin ML, Tejada-Simon MV, Lee JH, Murtha J, Ustunol Z, Pestka JJ. (1998): Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by *Streptococcus thermophilus* s: comparison with *Bifidobacterium* sp. and *Lactobacillus bulgaricus*. *J. Food Prot.* 61, 859-864.
18. Nicaise P, Gleizes A, Forestier F, Quero AM, Labarre C. (1993): Influence of intestinal bacterial flora on cytokine (IL-1, IL-6 and TNF- α) production by mouse peritoneal macrophages. *Eur. Cytokine Netw.* 4, 133-138.
19. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, De Simone C. (1997): Stimulation of immunity by probiotics. Fuller R, eds. *Probiotics 2: Applications and Practical Aspects*, Chapman and Hall London, UK, pp.131-161.
20. Muscettola M, Massai L, Tanganelli C, Grasso G. (1994): Effects of lactobacilli on interferon production in young and aged mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 717, 226-232.
21. Neumann E, Oliveira MA, Cabral CM, Moura LN, Nicoli JR, Vieira EC, Cara DC, Podoprigora GI, Vieira LQ. (1998): Monoassociation with *Lactobacillus acidophilus* UVF-H2b20 stimulate the immune defense mechanisms of germfree mice. *Braz J. Med. Biol. Res.* 31, 1565-1573.
22. Peltto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. (1998): Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects [In Process Citation]. *Clin. Exp. Allergy* 28, 1474-1479.
23. Ladinová-Zádníková R, Slavíková M, Tlaskalová-Hogenová H. et al. (2000): The antibody response in breast-fed and non breast-fed infants after artificial colonization of the intestine with *Escherichia coli* 083. In: Jablonská et al. (Ed): *Kolořektální karcinóm, včasná diagnóza a prevencia*, Grada, Publishing s.r.o. pp.60-61.
24. Hamann L, El-Samallouti V, Ulmer AJ, Flad HD, Rietschel ET. (1998): Components of gut bacteria as immunomodulators. In: *J. Food Microbiol.* 41, 141-154.
25. Umesaki Y, Setoyama H, Matsumoto S, Imaoka A, Itoh K. (1999): Differential roles of segmented filamentous bacteria and clostridia in development of the intestinal immune system. *Infection and Immunity* 67, 3504-3511.
26. Resta-Lenert S, Barrett KE. (2003): Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut* 52, 988-997.
27. Vandenplas Y. (1999): Bacteria and yeast in the treatment of acute and chronic infectious diarrhea. Part I. *Bacterian. Clin Microbiol Infect* 5, 299-307.
28. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. (1989): Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 96, 981-988.
29. Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, Lodi R, Politta G, Vonbank F, Zeltner L. (1989): Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus* SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J. Int. Med.* 125, 333-338.
30. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z. (1994): A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *J. Am. Med. Assoc.* 271, 1913-1918.
31. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanauke P, Koivu A. T. (1991): A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 88, 90-97.
32. Born P, Lersch C, Zimmerhackl B, Classen M. (1993): The *Saccharomyces boulardii* therapy of HIV-associated diarrhea (letter). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 118, 765
33. D'Souza AL, Rajkumar CH, Cooke J, Bulpitt CHJ. (2002): Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 324, 1361-1366.
34. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. (2004): Probiotics for treating infectious diarrhoea (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 2, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
35. Camera A, Andretta C, Villa MR, Volpicelli M, Picardi M, Rossi M, Rinaldi CR, Della Cioppa P, Ciancia R, Selleri C, Rotoli B. (2003): Intestinal toxicity during induction chemotherapy with cytarabine-based regimens in adult acute myeloid leukemia. *Hematol J.* 4, 346-350.
36. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillet A, Joshi A, D, Bradstock K, Enno A, Wolf MM, Fox R, Cobcroft R, Herrmann R, van der Weyden M, Lowenthal RM, Page F, Garson OM, June JA. S. (1996): A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*, 87, 1710-1717.
37. Wiernik PH, Banks PLC, Case DC, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, Ritchie PS, Enck RE, Weiberg AB. (1992): Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 79, 313-319.
38. Talbot GH, Cassileth PA, Paradiso L, Correa-Coronas R, Bond L. (1993): Oral Enoxacin for infection prevention in adults with acute nonlymphocytic leukemia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 474-482.
39. (2005): Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Phase II study. *Support Care Cancer*, (in press)
40. Mego M, Ebringer L, Dragoň L, Mardíak J, Trupl J, Greksak R, Nemova I, Oravcova E, Zajac V, Koza I. (2005): Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Pilot study phase I. *Neoplasma* 52, 159-164.
41. Michael M, Brittain MA, Nagai J, Feld R, Hedley D, Oza A, Siu L, Moore M. (2004): Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *JCO*, 22, 4410-4417.
42. Goldin BR. (1990): Intestinal microflora: metabolism of drugs and carcinogens. *Ann. Med.* 22, 43-48.
43. Schimpff SC, Young VM, Green WH, et al. (1972): Origin of infection in acute lymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 77, 707-714.
44. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. (1996): The role of gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis* 22, 735
45. Klasterky J. (1989): A review of chemoprophylaxis and therapy of bacterial infections in neutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12, 201S-207S.
46. Marshall JC. (1999): Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2, 405-411.
47. Hasegawa T, Kanasugu H, Hidaka M, Yamamoto T, Abe S, Yamaguchi H. (1996): Effect of orally administered heat-killed *Enterococcus faecalis* FK-23 preparation on neutropenia in dogs treated with cyclophosphamide. *Int Immunopharmacol.* 18, 103-112.
48. Satonaka K, Ohashi K, Nohmi T, Yamamoto T, Abe S, Uchida K, Yamaguchi H. (1996): Prophylactic effect of *Enterococcus faecalis* FK-23 preparation on experimental candidiasis in mice. *Microbiol Immunol* 40, 217-222.
49. Hengens C, Klasterky J. (1976): Intestinal colonization with lactobacilli strains in neutropenic patients. *Biomedicine* 25, 11-15.
50. Ekerk H, Jurk IH, Waters KD, Tiedemann K. (1980): Prophylactic co-trimoxazole and lactobacilli preparation in neutropenic patients. *Med Pediatr Oncol* 8, 47-51.
51. Geryk E. et al. (1995): *Atlas zhubných nádorů v České republice*. Brno, pp. 15-19.
52. (1971): Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. *Lancet* 16, 95-100.
53. Robertson AM. (1993): Role of endogenous substances bacteria in colorectal cancer. *Mutat Res.* 290, 71-78.
54. Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, Salminen S, Hanninen O. (1994): *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr.* 124, 18-23.
55. Jablonská et al. (2000): *Kolořektální karcinóm, včasná diagnóza a prevencia*, Grada, Publishing s.r.o., pp. 60-61.
56. Kruis W et al. (2000): Double blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. In: Rofe, RD.: *The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health*. J.Nutr. 130, 396S-402S
57. Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF (2000): The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J.Nutr.* 130, 410S-414S.
58. Lindbeck A, Overvik E, Rafta J, Nord CE, Gustafsson JA. (1992): Effect of *Lactobacillus acidophilus* supplements on mutagen excretion in faeces and urine in humans. *Microb. Ecol. Health Dis.* 5, 59-67.
59. Benno, Y., Mitsuoka, T., Impact of *Bifidobacterium longum* on human fecal microflora. *Microbiol Immunol.* 1992;36:683-94
60. Bouhnik Y, Flourie B, Andrieux C, Bisetti N, Briet F, Rambaud JC (1996): Effects of *Bifidobacterium* sp. fermented milk indigestible with or without inulin on colonic bifidobacteria and enzymatic activities in healthy humans. *Eur J Clin Nutr* 50, 269-273
61. Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. (1994): Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 10, 55-63.
62. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y (1998): Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 93, 2097-2101.
63. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. (2001): Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LGL21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother.* 47, 709-710.
64. Gasser S (1994): Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infection. *Bull Inst Pasteur* 92, 45-67.
65. Fruchart C, Salah A, Gray C, Martin E, Stamatoullas A, Bonmarchand G, Lemeland JF, Tilly H (1997): *Lactobacillus* species as emerging pathogens in neutropenic patients. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 16, 681-684.
66. Richard V, Van der Auwera P, Snoeck R, Daneau D, Meunier F (1988): Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur J Microbiol Infect Dis* 7, 783-785.
67. Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zaneco L (2000): *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer* 8, 504-505.
68. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, Depix MS, Garcia P, Perez C, Arrese M, Labarca JA (2003): *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 36, 41-43.
69. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV (1996): Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 275, 870-876.
70. Leonard F, Andremon A, Leclercq B, Labia R, Tancrede C (1989): Use of B-lactamase-producing anaerobes to prevent ceftioxaone from degrading intestinal resistance to colonization. *J Infect Dis* 160, 274-280.

Došlo: 10. 10. 2005
Přijato: 24. 1. 2006

PREDIKCE ÚČINNOSTI TYROZINKINÁZOVÝCH INHIBITORŮ EGFR1 V LÉČBĚ NEMALOBUNĚČNÝCH PLICNÍCH KARCINOMŮ.

PREDICTION OF RESPONSE IN NON-SMALL CELL LUNG CANCERS TREATED WITH EGFR1 TYROSINE KINASE INHIBITORS.

BERKOVCOVÁ J.^{1#}, HAJDŮCH M.^{1*#}, DZIECHCIARKOVÁ M.¹, TROJANEC R.¹, JANOŠŤÁKOVÁ A.¹, WIECEK S.¹, GRYGÁRKOVÁ I.², KOLEK V.², VORLÍČEK J.³

¹ LABORATOŘ EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY, DĚTSKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY PALACKÉHO A FN V OLOMOUCI

² KLINIKA PLICNÍCH NEMOCÍ A TUBERKULÓZY, LF UNIVERZITY PALACKÉHO A FN V OLOMOUCI

³ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

OBA AUTOŘI SE NA PRÁCI PODÍLELI STEJNOU MÍROU

Souhrn

Plicní nádory jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění. Standardní terapie nemalobuněčných plicních karcinomů (NSCLC) využívá běžných platinových derivátů v kombinaci s dalšími cytostatiky. Nové možnosti pacientům nabízí léčba s použitím nízkomolekulárních inhibitorů hyperaktivovaného tyrozinkinázového receptoru pro epidermální růstový faktor (Egfr1). Ke zvýšené aktivaci Egfr1 dochází patologickým nárůstem exprese *egfr1*, na které se podílí amplifikace genu *egfr1* v genomu nádorové buňky. Rovněž aktivující jsou mutace tyrozinkinázové domény *egfr1* (exon 18 - 21), které zapříčiňují spuštění signální transdukce bez vazby ligandu k vazebné doméně receptoru. Při volbě vhodné terapie napomáhají vyšetření Egfr1 na molekulární úrovni. Zatím nevyřešeným problémem však zůstává otázka častých rezistencí k tomuto druhu cílené léčby. Jedná se o nedostatečnou primární odpověď na působení inhibitorů (např. při mutaci genu *k-ras*). Rezistence se však může rozvinout i díky přidruženým genetickým změnám v průběhu úspěšné terapie.

Klíčová slova: EGFR1, bodové mutace, nízkomolekulární inhibitory tyrozinkináz, gefitinib, erlotinib, nemalobuněčné plicní karcinomy, *k-ras*

Summary

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide. Standard therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) includes platinum-based chemotherapy in combination with other anticancer drugs. Novel effective agents recently introduced into clinics are small molecule tyrosine kinase inhibitors of the epidermal growth factor receptor (Egfr1). Egfr1 is frequently constitutively activated in majority of human cancers. Up-regulation of the Egfr1 signaling is associated with overexpression of *egfr1*, which may be due to amplification of *egfr1* gene in the tumors cells. Likewise, somatic mutations in the kinase domain of *egfr1* (exons 18-21) result in ligand-independent transduction, particularly in NSCLCs. Molecular analysis of Egfr1 status is useful indicator for prediction of tumor sensitivity or resistance to Egfr1 tailored therapy. The limitations of the targeted therapy are the intrinsic resistance (frequently due to *k-ras* mutations) and induction of drug resistance during therapy associated with secondary (epi)genetic alterations.

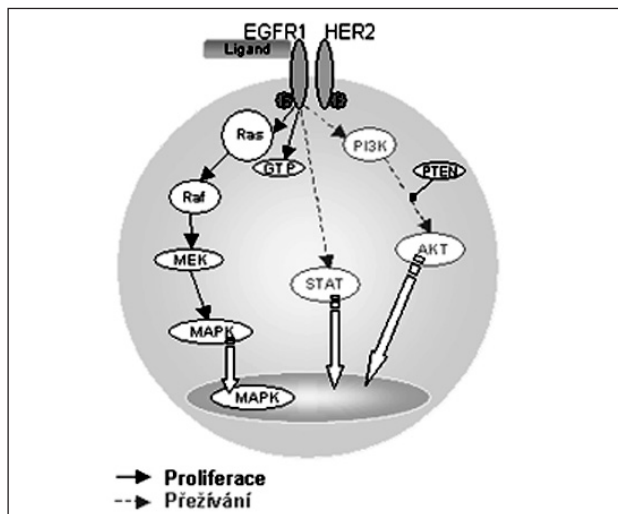
Key words: Egfr1, point mutations, tyrosine kinase, gefitinib, erlotinib, non-small cell lung cancer, *k-ras*

Úvod:

U buněk řady solidních nádorů epiteliálního původu byla popsána zvýšená aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR1, ErbB/Her-1). Ten se ukazuje jako vhodná molekula k cílenému léčebnému ovlivnění různými typy inhibitorů. V první řadě se jedná o inhibitory vysokomolekulárního charakteru - protilátky (př. Cetuximab) zaměřené proti extracelulární doméně receptoru, užívané především při léčbě kolorektálního karcinomu. (1) Druhou skupinou preparátů jsou nízkomolekulární inhibitory (př. Iressa, Tarceva) pronikající přes cytoplaz-

matickou membránu a ovlivňující aktivitu receptoru vazbou na jeho intracelulární část, obvykle do ATP vazebného místa.

Protein Egfr1 patří do společné rodiny s ErbB2 (Her2/neu), ErbB3 a ErbB4. Po navázání příslušného ligandu na vazebné místo v extracelulární části receptoru dochází k dimerizaci a následné fosforylaci proteinu, která nastartuje přenosovou kaskádu uvnitř buňky. Aktivovaný protein Egfr1 je zapojen do signálních drah (**obr. 1**) ovlivňujících přežívání (PI3K/AKT, STAT dráha) a proliferaci nádorových buněk (MAPK dráha). (2)



Obr. 1: Signální transdukcce proteinu Egfr1. Egfr1 je zahrnut především do signální dráhy AKT a STAT, která vede k expresi genů ovlivňujících přezívání buněk, a do signální dráhy MAPK, která zajišťuje expresi genů zodpovědných za proliferaci buněk.

ErbB rodina receptorů a jejich ligandů

Protein Egfr1 je membránový receptor s tyrozinkinázovou aktivitou. Jeho strukturu tvoří glykozylovaná extracelulární ligand- vazebná doména, jednoduchá hydrofobní transmembránová oblast a intracelulární část s tyrozinkinázovou aktivitou. Podobnou strukturu mají všechny čtyři receptory z ErbB rodiny. Pro všechny jsou charakteristické vysoce homologní kinázové domény, k odlišnostem dochází v extracelulárním regionu a na COOH konci. Tyto receptory jsou široce exprimované ve všech tkáních, kde mají důležitou úlohu při regulaci řady funkcí zahrnující mitogenezu, diferenciaci a buněčné přezívání. Několik různých ligandů a rozdílné mezireceptorové proteinové interakce přispívají k rozmanité buněčné signalizaci ErbB rodiny (**tab. 1**). (3)

Tabulka č. 1: Různorodost buněčné signalizace ErbB rodiny sestává z velké variability na několika úrovních. Doposud bylo popsáno 12 rozdílných ligandů, které interagují s vazebnou doménou jednotlivých receptorů. Pouze v případě receptoru Her2/neu nebyl zatím identifikován žádný ligand. Naopak u receptoru ErbB3 nebyla popsána narůstající tyrozinkinázová aktivita po aktivaci ligandem. V tabulce jsou dále zaznamenány receptorové dimery, které vznikají po vazbě ligandu. U receptoru Her2/neu byla prokázána pouze homodimerizace receptorů.

	ErbB receptory			
	Egfr1 (Her1, ErbB1)	Her2/neu (ErbB2)	ErbB3 (Her3)	ErbB4 (Her4)
Ligandy	EGF TGF α Amphiregulin Heparin-binding EGF β -cellulin Epiregulin		Heregulin/ Neuregulin NRG1,2	NRG1,2,3,4 Heregulin/ Neuregulin Heparin-binding EGF β -cellulin Epiregulin
Fosforylace tyrozinových zbytků	+	+	-	+
Partner pro tvorbu dimeru	homo- :Egfr1 hetero- : ErbB2 ErbB3 ErbB4	homo- : ErbB2 hetero- :-	homo- : ErbB3 hetero- : ErbB2	homo- :ErbB4 hetero- :ErbB2

Po navázání ligandu na extracelulární část receptoru dochází ke změně konformace receptoru, která se projeví dimerizací. Takto aktivovaný receptor každého monomeru asociovaný v dimeru pak fosforyluje na tyrozinových zbytcích svého

monomerního partnera. Při interakcích receptorů vznikají buď homodimery všech členů rodiny nebo 5 rozdílných heterodimerů. Zatím bylo popsáno asi 12 různých ligandů pro ErbB receptory. Ligandy z EGF rodiny obsahují EGF-like doménu a tři disulfidické můstky v intramolekulární smyčce. Jsou exprimovány v podobě membránových proteinů s extracelulární doménou. Jejich koncentrace v mezibuněčném prostoru je regulována proteolyticky, kdy je produkován růstový faktor (GF) o délce 49-85 aminokyselin. (4)

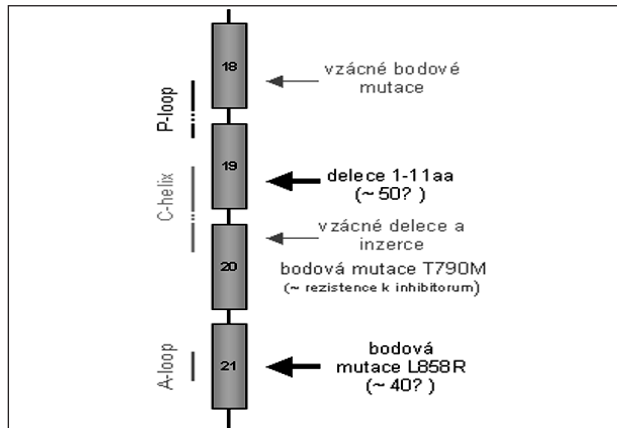
Patologická aktivita Egfr1 v nádorových buňkách

Zvýšená exprese Egfr1 a jeho ligandů (především TGF- α) může být detekovaná již v premaligních lézích, kde zapřičiňují autokrinní signalizaci časného stádia formování nádoru. Na mechanismu zvýšené exprese Egfr1 se spolupodílí jak narůstající transkripční aktivita, tak amplifikace genu. (5) Podobně další zástupce ErbB rodiny je možné detekovat v premaligních lézích, kde se rovněž uplatňují v procesu karcinogeneze. Typickým příkladem je vysoká exprese Her2/neu, která bývá společně detekována s amplifikací genu *Her2/neu* u karcinomu prsu. Obě vyšetření jsou dnes již rutinně prováděny před cílenou léčbou trastuzumabem (Herceptin) - protilátkou zaměřenou proti Her2/neu. (6)

Tabulka č. 2: Frekvence Egfr1 exprese v lidských nádorech – volně upraveno z práce Grandis *et al.* (2004).

Lokalizace tumoru	% tumorů exprimujících Egfr1	Studie
Hlava a krk	80-100	Salomon, 1995; Rubin Grandis <i>et al.</i> , 1996
Prsa	14-91	Klijn <i>et al.</i> , 1992; Bucci <i>et al.</i> , 1997
Ledviny	50-90	Salomon, 1995; Yoshida <i>et al.</i> , 1997
Plice	40-80	Salomon, 1995; Fujino <i>et al.</i> , 1996
Tlusté střevo	25-77	Salomon, 1995; Messa <i>et al.</i> , 1998
Ovária	35-70	Salomon, 1995; Bartlett <i>et al.</i> , 1996
Prostata	39-47	Visakorpi <i>et al.</i> , 1992
Gliomy	40-63	Ekstrand <i>et al.</i> , 1991; Salomon, 1995
Pankreas	30-50	Salomon, 1995; Uegaki <i>et al.</i> , 1997
Močový měchýř	31-48	Salomon, 1995; Chow <i>et al.</i> , 1997

Overexpresi Egfr1 je možné prokázat u celé skupiny epiteliálních malignit, které zahrnují karcinomy prsu, plic, močového měchýře, vaječníků, prostaty, hlavy a krku (**tab. 2**). Procesy vedoucí ke zvýšené expresi Egfr1 souvisí s jeho patologickou aktivací. Vedle overexprese Egfr1 mají aktivující charakter rovněž mutace přítomné v tyrozinkinázové doméně receptoru (**obr. 2**). Této oblasti proteinu odpovídají exony 18 - 24 genu *egfr1*. (7)



Obr. 2: Mutace tyrozinkinázové domény Egfr1. Všechny popísané mutace vedou ke zvýšení aktivity proteinu Egfr1 a umožňují vazbu nízkomolekulárních inhibitorů. Pouze mutace T790M v exonu 20 vazbu inhibitorů znemožňuje a vede k rezistenci na tento způsob léčby.

Převážná většina aktivujících mutací je přítomna v exonu 19 a exonu 21 genu *egfr1* (tyto mutace zaujímají více jak 90% všech popsáných mutací). V případě exonu 19 se jedná o mutace typu delecí nejméně 3 nukleotidů, nezpůsobují tedy posun ve čtecím rámci. Nejběžnější deletované jsou aminokyseliny 746-750 (jsou to aminokyseliny ELREA). V exonu 21 je nejčastěji popisována bodová mutace 858. aminokyseliny, která znamená záměnu leucinu (aminokyselina s neutrálním charakterem) za arginin (aminokyselina s bazickými vlastnostmi). V ostatních exonech jsou mutace vzácné, jedná se především o bodové mutace exonu 18 a různé delecce a inserce v exonu 20. (8,9,10)

Mutantní EGFRvIII

Mutantní forma *Egfr1* byla popsána zejména v gliomech. Jedná se o variantní receptor, který má deletovanou extracelulární část. Deletovaná oblast představuje exony 2-7 (tab. 3). Proteinový produkt má molekulární hmotnost 145 kDa a vyznačuje se konstitutivní aktivací, která se vymyká ligand-vazebné regulaci. Tato forma receptoru se označuje jako EGFRvIII. Buňky gliomů, které exprimují EGFRvIII, vykazují zvýšenou Ras aktivaci. Přítomnost EGFRvIII koreluje s větší patogenicitou tumoru a častou chemorezistencí nádorových buněk. (11)

Tabulka č. 3: Porovnání wild-type a mutantního *Egfr1* - upraveno z práce Grandis *et al* (2004).

	EGFR1	EGFRvIII
Charakteristika genu	26 exonů	delece exonu 2-7
Charakteristika mRNA	5532 bp	delece 801bp
Charakteristika proteinu	170 kDa	145 kDa delece 6-273 aa

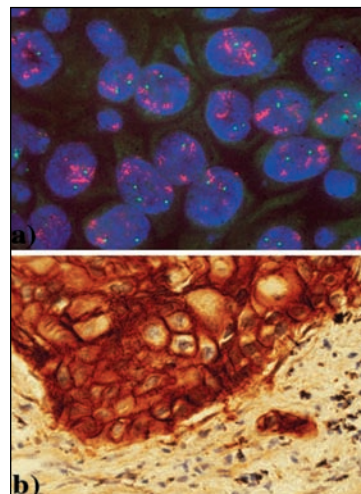
Diagnostické možnosti vyšetření *Egfr1*

Pro přesnou charakteristiku nádorových buněk se v klinické praxi stále častěji využívá cytogenetického vyšetření jádra na řezech nádorových tkání metodou fluorescenční in-situ hybridizace (FISH). Základem metody jsou fluorescenčně přímo značené DNA sondy, které sekvenčně odpovídají detekovanému úseku na chromozomu. Sonden jsou hybridizovány za specifických podmínek na tkáňové preparáty fixované na podložním skle. Při odečítání počtu fluorescenčních signálů je stanoven počet kopií genu přítomného v jednotlivých buňkách nádoru. K rozlišení pravé amplifikace (zmnožení počtu genu) a polyzomie (zmnožení celého chromozomu) je prováděna další hybridizace s odlišně značenou sondou obvykle pro centromerickou oblast chromozomu, na kterém leží vyšetřovaný gen. Výhodou metody je možnost jejího využití na interfázních jádrech fixovaných tkání. Na obr. 3a je zachycena FISH detekce genu *egfr1* v nádorových buňkách.

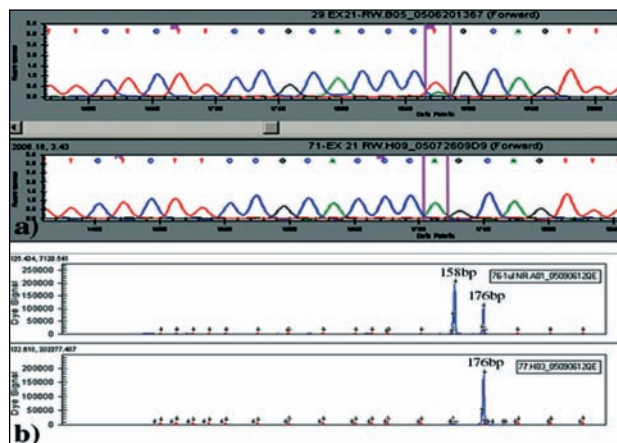
Nejběžnější histologickou metodou pro stanovení míry exprese genu je jeho imunohistochemická detekce na úrovni proteinu. Ve vyšetřovaném vzorku tkáně, který je rovněž uchycen na podložním skle, je prokazována přítomnost exprimovaných proteinů pomocí specifických protilátek s navázanými chemickými sloučeninami, které umožňují jejich vizualizaci. Na preparátech je možné zhodnotit tkáňovou architekturu i přítomnost proteinů v určitých buněčných strukturách - na membráně, v cytoplazmě apod. Imunohistochemické vyšetření proteinu *Egfr1* je zaznamenáno na obr. 3b.

Metody molekulární diagnostiky dále umožňují podrobnou sekvenční analýzu oblastí genu *egfr1*, díky které je možné identifikovat přítomné bodové mutace vedoucí k aktivaci proteinu (obr. 4a). Vedle sekvenace je dále využívána metoda detekce délkového polymorfismu při analýze delecí exonu 19 genu *egfr1* (obr. 4b). Pro správnou interpretaci delecí exonu 19 je však nutné deletovaný exon potvrdit rovněž sekvenací. Z laboratorní praxe se ukazuje významné pro izolaci DNA využít pouze nádorových buněk místo celkové tkáně odebrané pacientům. Operovaná tkáň obsahuje kromě nádorové populace i buňky zdravé. Pokud zastoupení nádorových buněk je nižší jak 60%, tak DNA ze zdravých buněk tvoří příliš vysoké pozadí, díky kterému při sekvenaci může být zachycen pouze wt nukleotid. Vhodnou meto-

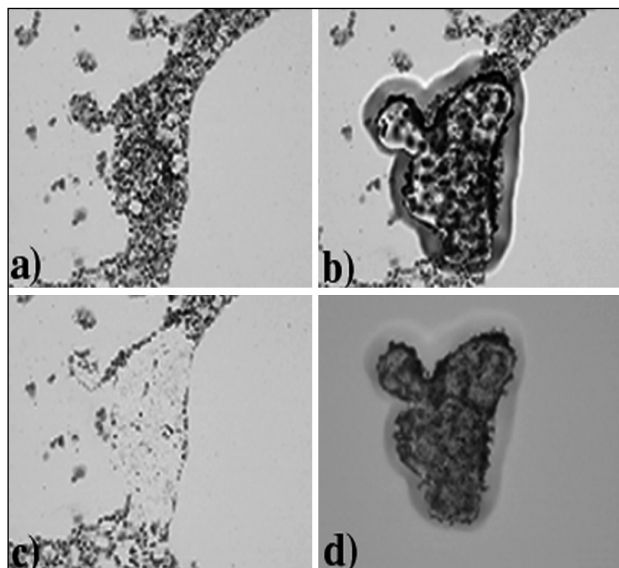
dou pro selekci nádorových buněk z řezů tkáně je laserová záchytná mikrodisekce (laser capture microdissection - LCM, obr. 5). Jedná se o rychlou metodu umožňující izolaci cílových buněk ze specifického komplexu tkáně. Základem LCM je inverzní mikroskop se zabudovaným nízkovýkonnostním infračerveným laserem. Nařezané tkáně jsou upevněny na standardní podložní sklíčko. Termoplastická membrána je umístěna nad dehydratovaný preparát. Ohniskem laserového paprsku se aktivuje termoplastická membrána, která je navázána k identifikované cílové buňce v mikroskopované části preparátu. Laser roztaví termoplastickou folii v daném místě, kde je navázána cílová buňka nebo oblast s tumorem. Nádorové struktury jsou pak přeneseny do mikrozku-mavky a následně je z nich uvolněna DNA, kterou po amplifikaci specifickými primery podrobujeme sekvenční analýze.



Obr. 3: Vyšetření *Egfr1* metodou FISH a imunohistochemickou metodou: **a)** Fluorescenční detekce amplifikace genu *egfr1* v nádorových buňkách pacienta s nemalobuněčným karcinomem plic. Červený signál odpovídá genu *egfr1* (LSI EGFR1 Spectrum Orange, Genetica, s.r.o., Česká republika) a zelený signál centromerické oblasti chromozomu 7 (CEP 7 Oregon Green 488, Genetica, s.r.o., Česká republika); **b)** Imunohistochemická detekce proteinu *Egfr1* pomocí myši monoklonální protilátky (Anti-human EGFR, firmy DakoCytomation, Česká republika) na histologickém řezu nádorové tkáně téhož pacienta s nemalobuněčným plicním karcinomem.



Obr. 4: Molekulárně biologické vyšetření genu *egfr1*: **a)** Sekvenční analýza exonu 21 genu *egfr1*. V horním chromatografu je zaznamenána bodová mutace (záměna A > T), v dolním chromatografu je přítomný wt nukleotid A; **b)** Výsledek detekce délkového polymorfismu PCR-produktu exonu 19 genu *egfr1*. V horní části záznam vyšetření pacienta s přítomnou delecí, deletovanému exonu odpovídá pik o velikosti 158bp. V dolní části záznam pacient bez delecce v exonu 19. Pik o velikosti 176bp je produktem nedeletovaného (wild type) exonu 19



Obr. 5: Laserová záchytná mikrodisekce nádorových buněk z cytologického nátěru pacienta s NSCLC: **a)** Na prvním obrázku je cytologický preparát buněk adenokarcinomu plic upevněný na standardní podložní skličko pod inverzním mikroskopem, který je součástí mikrodisektoru; **b)** Označené nádorové buňky určené k disekci nízko výkonnostním infračerveným laserem; **c)** Disekovaná část preparátu, která zůstává na podložním skličku (nenádorové oblasti); **d)** Cílové nádorové buňky jsou během disekce navázány na termoplastickou membránu víčka, na kterém následně probíhá natrávení proteinů a uvolnění DNA.

Vysokomolekulární inhibitory Egfr1

Humanizované monoklonální protilátky jsou s úspěchem používány u řady nádorových onemocnění (nádory prsu, hematologické malignity aj.). Podobně i proti patologicky aktivovanému Egfr1 byla vyvinuta chimerická monoklonální protilátka cetuximab (M225, Erbitux). Cetuximab se váže k extracelulární doméně Egfr1 s 5-10x vyšší afinitou než přirozené ligandy (EGF a TGF- α). (12) Aplikace cetuximabu se osvědčila především u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kdy je indikován v druhé linii léčby v kombinaci s irinotekanem. Z klinických studií vyplývá, že tato kombinovaná terapie má pro pacienty větší benefit než monoterapie. Navozuje odpověď u 22,9% pacientů, zatím co monoterapie pouze 10,8% pacientů ($P=0,007$). Medián času do progresu je také signifikantně vyšší ve skupině s kombinovanou terapií - 4,1 měsíců, ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií 1,5 měsíce. (13)

Nízkomolekulární inhibitory Egfr1

Proti neřízené aktivitě proteinu Egfr1 je zaměřena cílená terapie nízkomolekulárními inhibitory tyrozin kináz, které po navázání na protein inhibují fosforylaci tyrozin kinázové části receptoru a vedou k následnému blokování signálních drah. Z tohoto účinku vyplývá snížená mitogenní aktivita buňky a zpomalení, popřípadě zastavení nádorového růstu. (14)

Kompletními klinickými testy prošly dva preparáty inhibitorů Egfr1: gefitinib (ZDI 839, obchodní název Iressa, jedná se o anilinoquinazolinový derivát) a erlotinib (OSI 774, obchodní název Tarceva, quinazolinový derivát). Oba léky byly v některých zemích již schváleny pro léčbu pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC, non-small-cell lung cancer) (15). V České republice je od roku 2004 u pacientů s NSCLC testována Iressa v rámci programu časného přístupu a od roku 2005 je preparát Tarceva registrovaný pro léčbu pacientů s NSCLC ve druhé linii.

Preparáty typu gefitinibu a erlotinibu jsou důkazy uplatnění poznatků studia kancerogeneze jednotlivých nádorů v cílené terapii. Možnost použití dalších tyrozin kinázových inhibitorů v praxi je nadále testována (tab. 4).

Tabulka č. 4: Protinádorová aktivita testovaných inhibitorů tyrozin kináz - volně upraveno z práce Arora *et Scholar*, 2005.

Inhibitor	Cílová tyrozin kináza	IC ₅₀ (nM) k inhibici kinázové aktivity	Typ nádorového onemocnění	Klinické postavení
Imatinib mesylát (STI 571, Glivec)	Bcr/Abl C-kit Pdgfr	100 100 100	CML GIST	schváleno
Gefitinib (ZDI 839, Iressa)	Egfr1	33	NSCLC	schváleno
Erlotinib (OSI 774, Tarceva)	Egfr1	2	NSCLC	schváleno
Lapatinib (GW 572016)	Egfr1 Her2	10 98	nádory prsu další solidní nádory	Fáze II
Canertinib (CI-1033)	Egfr (neselektivní)	17 (EGFR1) 9 (HER2)	nádory prsu	Fáze I/II
Semaxinib (SU 5416)	Vegfr2 C-kit Flt3	1040 - -	AML	Fáze I/II
Vatalanib (PTK787/ZK222584)	Vegfr1 Vegfr2	77 37	kolorektální karcinomy nádory prostaty a ledvin	Fáze I/II
Sutent (SU 11248)	Vegfr Pdgfr Kit Flt3	10 10 - -	GIST nádory ledvin	Fáze I/II
Sorafenib (BAY 43-9006)	B-raf Vegfr2	38 90	nádory ledvin maligní melanomy	Fáze II/III
Leflunomide (SU 101)	Pdgfr	65	nádory prostaty	Fáze II/III

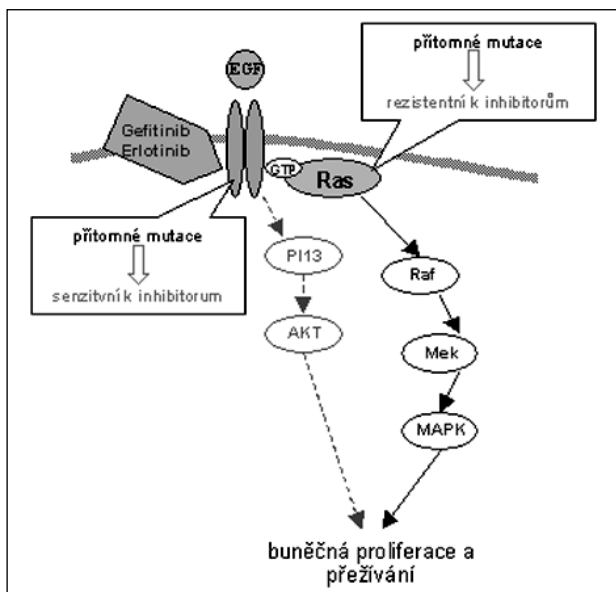
Rezistence na léčbu nízkomolekulárními inhibitory tyrozinových kináz

Ačkoliv byla protinádorová aktivita řady inhibitorů již dostatečně prokázána, problémem zůstává nízká primární odpověď nádorů u široké populace pacientů a rozvoj poměrně častých rezistencí na tento typ léčby. U některých pacientů není požadovaná odpověď vůbec navozena. U další skupiny nemocných pro změnu dochází k relapsu onemocnění po rozvinutí rezistence k inhibitorům následkem dlouhodobé léčby. Mechanismy rezistence na terapii inhibitory tyrozinových kináz jsou intenzivně studovány, přesto však nejsou přesně objasněny. Jisté je, že progresivní nádorové onemocnění narůstá genová nestabilita maligních buněk, která napomáhá tumoru překonat blokovanou patologickou signální dráhu.

Největší zkušenosti s terapií inhibitory tyrozinových kináz, tedy i s mechanismy rezistence, jsou v případě užívání imatinibu v léčbě pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML). (16) Imatinib blokuje u tohoto onemocnění tyrozin kinázovou aktivitu patologického fúzního proteinu BCR/ABL. Na rezistenci BCR/ABL pozitivních buněk k léčbě imatinibem se podílí zvýšená exprese transportních glykoproteinů (P-glykoprotein) na buněčném povrchu. Tento fakt vede k omezení vstupu imatinibu do buňky, tedy do cytoplazmy, ve které je tyrozin kináza Bcr/Abl přítomna. Dalším mechanismem vzniku rezistence u léčených pacientů s CML je přibývání genetických změn v leukemických buňkách, které pak přestávají mít signalizaci závislou na aktivované tyrozin kináze Bcr/Abl. Nejvíce poznatků v tomto směru pochází ze studia rezistence CML buněk u dlouhodobě léčených pacientů s detekovanými de-novo mutacemi buď v ATP- vazebném místě, nebo v přilehlých částech receptoru. Mutace ATP- vazebného místa znemožňuje vazbu imatinibu, čímž je naopak usnadněna vazba ATP a nová aktivace receptoru. Příkladem takové aberace je nejběžnější mutace T315I. Jiné mutace v přilehlých částech ATP-vazebného místa znamenají změnu konformace proteinu a v konečném důsledku rovněž zamezují navázání imatinibu. Vznik mutací často souvisí se zvýšenou expresí proteinu Bcr/Abl. (17) Rezistence k imatinibu vyvolala potřebu vývoje dalších preparátů s inhibičními účinky. U patnácti imatinib- rezistentních

buněčných klonů byla testována látka BMS-354825, která vykazuje dvojí inhibiční účinek ke kinázám Src i Abl. Tento preparát se váže jak k aktivní, tak neaktivní konformaci proteinu Abl. (18) Další látka ON012380 na rozdíl od imatinibu, který se váže k ATP-vazebnému místu tyrozinkinázy, blokuje jinou část Bcr/Abl proteinu. Preparát ON012380 vykazuje antileukemický účinek i u imatinib-rezistentních buněčných linií a také v experimentech se zvířecími modely. (19)

Podobně jako u pacientů s CML, tak i u pacientů s NSCLC dlouhodobě léčených gefitinibem byla popsána mutace v exonu 20 genu *egfr1* (T790M), která způsobuje rezistenci na léčbu inhibitory Egfr1 (obr. 2). Je zajímavé a klinicky významné, že tato mutace strukturně koresponduje s mutací T315I popsané u tyrozinkinázy Bcr/Abl rezistentní na imatinib. Tato nápadná shoda ukazuje na podobnost mechanismů vedoucích k získané rezistenci na nízkomolekulární inhibitory tyrozinkinázy a naznačuje možnosti pro nové generace Egfr1 inhibitorů, které budou překonávat mechanismy získané rezistence, obdobně jako je tomu v případě imatinibu. (20)



Obr. 6: Model rezistence k nízkomolekulárním inhibitorům Egfr1 způsobený mutacemi v genu *k-ras*. Ze schématu je patrné, že K-ras stojí v přenosové kaskádě pod membránovým receptorem Egfr1. Pokud tedy mutace vyvolá konstitutivní aktivaci u proteinu K-ras, potom inhibitory zaměřené proti proteinu Egfr1 ztrácejí svoji účinnost.

Rezistence na inhibitory Egfr1 zapříčiněná mutací v genu *k-ras*

Významná klinická odpověď na léčbu gefitinibem je zaznamenána asi u 10% pacientů s NSCLC. Bylo zjištěno, že u řady rezistentních pacientů jsou přítomné mutace onkogenu *k-ras*, přičemž mutace jsou výrazně častější u bělošské populace (zhruba 19% pacientů s mutací) než u asijské populace (pouze 3-6% mutací). U genu *k-ras* jsou nejběžnější přítomné bodo-

vé mutace kodónu 12 v 1. exonu (především je detekována změna glycínu za valín, či asparagin). Často se také objevují bodové mutace kodónu 13 v 1. exonu. Mutace kodónu 59 a 61 jsou u NSCLC velmi vzácné. (21) Všechny popisované mutace jsou aktivující a vedou k narušení intracelulární signalizace podobně jako v případě aberantní aktivace proteinu Egfr1. Za fyziologických podmínek je protein K-ras aktivován fosforylovaným proteinem Egfr1 (obr. 6). Na velkých klinických studiích bylo prokázáno, že mutace genu *k-ras* jsou časté u kuřáků, což pravděpodobně vysvětluje i jejich častější nálezy v bělošské populaci, lepší odpověď na inhibici Egfr1 v nádorech nekuřáků, žen a asiátů. Téměř se nenachází případy s přítomnou mutací genu *egfr1* a současně mutací genu *k-ras*. (22)

Na příkladech NSCLC s mutací buď v genu *egfr1* nebo v genu *k-ras* jsou ukázány dvě možné cesty cancerogeneze u jednoho typu nádorového onemocnění. Dnes je již zcela zřejmé, že u pacientů s mutací v genu *egfr1* je možné odpověď na léčbu předpokládat, na rozdíl od pacientů s detekovanou mutací v genu *k-ras*, kde je možné předpovídat téměř 100% rezistenci k léčbě nízkomolekulárními inhibitory Egfr1. Tato molekulární pozorování mají přímý terapeutický dopad v klinické praxi.

Specifické postavení erlotinibu

Poněkud odlišná situace je v případě predikce účinnosti na Egfr1 inhibitor - erlotinib. Tento inhibitor má k Egfr1 vyšší afinitu a byl v klinických studiích dávkován ve vyšších koncentracích, v podstatě se rovnajících maximální tolerované dávce. Nepřekvapuje proto, že aktivující mutace Egfr1 nebyly v případě erlotinibu asociovány s lepší odpovědí na terapii ve smyslu prodlouženého přežití do progresu, nicméně i v případě erlotinibu zůstává pozitivním prediktorem odpovědi na léčbu amplifikace genu *egfr1*. (23)

Závěr

Příklad inhibitorů rodiny Egfr1 jasně ukazuje, že studium molekulární biologie nádorové buňky vede k vývoji moderních protinádorových léků a nových možností optimalizace protinádorové terapie pro pacienty s maligním onemocněním. Narůstající genová nestabilita nádorových buněk v důsledku progresu onemocnění je však příčinou častých genetických změn. Díky tomu je nádorová buňka schopná vypořádat se s blokací patologické dráhy, jež vede k její nekontrolované proliferaci. Přesto však vývoj preparátů biologické povahy nabízí pacientům další, dobře tolerované způsoby léčby s minimálními vedlejšími účinky na rozdíl od konvenční chemoterapie. K dobré účinnosti terapie přispívá v tomto případě i správná molekulární diagnostika onemocnění, která umožňuje selektovat pacienty pro určitý druh nákladné terapie.

Poděkování:

Práce na tomto projektu byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT (6198959216), grantem IGA MZ ČR (NC 7495-3), MPO 1H-PK/45 a částečně také společností Astra-Zeneca v České republice.

Literatura:

1. Baselg J.: The EGFR as a target for anticancer therapy - focus on cetuximab. Eur J Cancer 2001; 37, Suppl 4: 16-22.
2. Pao W., Miller V.: Epidermal growth factor receptor mutations, Small-molecule kinase inhibitors, and Non-small-cell lung cancer: Current knowledge and future directions. J Clin Oncol 2005; 23: 2556-2568.
3. Grandis JR., Sok JC.: Signaling through the epidermal growth factor receptor during the development of malignancy. Ph armacol Ther 2004; 102: 37-46.
4. Roskoski R.: The ErbB/Her receptor protein-tyrosine kinases and cancer. Biochem Biophys Res Commun 2004; 319: 1155-1164.

5. Grandis JR., Zeng O., Tweardy DJ.: Retinoic acid normalizes the increased gene transcription rate of TGF-alpha and EGFR in head and neck cancer cell lines. Nat Med 1996; 2: 237-240.
6. Trojanec R., Špačková K., Cwiertka K. et al.: Amplifikace genu Her-2/neu: molekulární, buněčné a klinické aspekty. Klin Farmakol Farmac 2002; 16: 23-29.
7. Lynch TJ., Bell DW., Sordella R. et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129-2139.
8. Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. et al.: Clinical and biological fea-

- res associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 339-328.
9. Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H. *et al.*: Mutation of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: Biologic al and clinical implications. *Cancer Res*, 2004; 64: 8919-8923.
 10. Yang SH., Mechanic LE., Yant P. *et al.*: Mutations in th t yrosine kinase domain of the epidermal growth factor recepto r in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2005; 11: 2106-2110.
 11. Prigent SA., Nagane M., Mishima K. *et al.*: Enhanced tumor igenic behavior of glioblastoma cells expressing a truncated epidermal growth factor receptor is mediated through the Ras- Shc-Grb2 pathway. *J Biol Chem* 1996; 271: 25639-25645.
 12. Sato JD., Kawamoto T., Le AD. *et al.*: Biological effects in vitro of monoclonal antibodies tu human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983; 1: 511-529.
 13. Alekshun T., Garrett Ch.: Targeted therapies in the treat ment of colorectal cancers. *Cancer Control* 2005; 12: 105-110 .
 14. Pao W., Miller V., Zakowski M. *et al.*: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from „never smokers“ and d are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 2004; 101: 13306-13311.
 15. Arora A., Scholar EM.: Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005; 315: 971-979.
 16. Druker BJ., Lydon NB.: Lessons learned from the developme nt of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogeno us leukemia, *J Clin Invest*, 2000; 105: 3-7.
 17. Gorre ME., Mohammed M., Ellwood K. *et al.*: Clinical resis tance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutat ion or amplification. *Science*, 2001; 293: 876-880.
 18. Burgess MR., Skaggs BJ., Shah NP., Lee FY., Sawyers CL.: Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance. *PNAS*, 2005; 102: 3395-3400.
 19. Gumireddy K., Baker SJ., Cosenza SC. *et al.*: A non-ATP-co mpetitive inhibitor of BCR-ABL overrides imatinib resistance . *PNAS*, 2005; 102: 1992-1997.
 20. Kobayashi S., Boggon TJ., Dayaram T. *et al.*: EGFR mutatio n and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2005; 352: 786-792.
 21. Shigematsu H., Takahashi T., Nomura M. *et al.*: Somatic mu tations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *C ancer Res*, 2005; 65: 1642-1646.
 22. Soung YH., Lee JW., Kim SY. *et al.*: Mutational analysis o f EGFR and K-RAS genes in lung adenocarcinomas. *Virchows Arch*, 2005; 446: 483-488.
 23. Tsao MS., Sakurada A., Cutz JC. *et al.*: Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Eng l J Med*, 2005; 253: 133-144.

Došlo: 27. 1. 2006

Přijato: 7. 3. 2006

informace



onkologické oddělení

pod záštitou

Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a České onkologické společnosti

pořádají

XIII. Jihočeské onkologické dny

Český Krumlov - Zámecká jízdárna

19. 10. - 21. 10. 2006

Téma

DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORŮ PRSU

Předběžný program

19.10.2006 (čtvrtek)	Satelitní sympozia
20.10.2006	Odborný program Společenský večer
21.10.2006	Odborný program Doprovodný program

Abstrakta přihlašovaných přednášek a posterů do programu XIII. JOD, zašlete do 30. 6. 2006 na adresu Nemocnice České Budějovice, a. s.

Podrobné informace o poplatcích, ubytování, doprovodném programu a p., poskytuje : Informační odd. Nemocnice Č. Budějovice a. s., PhDr. Marie Šotolová, ul. B. Němcové č. 54, 370 87 České Budějovice, tel: 387 872 015, fax: 387 872 065, mobil: 723 847 004, e-mail: pr@nemcb.cz

MAMOTOMIE - VAKUOVÁ BIOPSIE A JEJÍ MÍSTO V DIAGNOSTICE MINIMÁLNÍCH KARCINOMŮ: SOUČASNÝ STAV V ČESKÉ REPUBLICE A VÝSLEDKY MAMMA CENTRA PRAHA

MAMMOTOME - VACUUM BIOPSY AND ITS ROLE IN DIAGNOSIS OF MINIMAL CARCINOMA: CURRENT STATUS IN THE CZECH REPUBLIC AND RESULTS FROM THE MAMMA CENTER PRAGUE

SKOVAJSOVÁ M., ŠTOVÍČKOVÁ M., FRÝBOVÁ J., BITMANOVÁ H., ŽÍŽALOVÁ J.¹, HLAVÁČKOVÁ M.², BARTOŇKOVÁ H., SCHNEIDEROVÁ M.³, ŘÍČKOVÁ H.⁴, MUTINA Z.⁵, HOUSERKOVÁ D.⁶, PALÍČKA V.⁷, VEDRALOVÁ J.⁸, KOVÁČOVÁ Š.⁹, JULÍŠOVÁ I.¹⁰

¹MAMMA CENTRUM DTC PRAHA A.S

²FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ

³MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

⁴FEMMA BRNO

⁵MAMOCENTRUM NOVÝ JIČÍN

⁶FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

⁷MEDIEKOS ZLÍN

⁸VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE PRAHA, POLAKOVO CENTRUM

⁹VŠEOBECNÁ NEMOCNICE BLAHOSLAVENÉ MARIE ANTOINETY VÍTKOVICE

¹⁰BIOLAB PRAHA

Souhrn:

Úvod. Vakuová biopsie provedená mamotomem doplňuje řadu minimálně intervenčních diagnostických výkonů, které se staly standardem v mamární diagnostice. Cílem předoperačních biopsií je snížení počtu chirurgických diagnostických excisí a současně úplná diagnostika, která vede k individuálnímu plánování léčby (*tailoring*). **Soubor a metody.** V České republice bylo ve všech devíti centrech, pracujících s mamotomií, dosud provedeno 1 129 vakuových biopsií, z toho *hand held* (HH) verzí 510 výkonů a *stereotaktických* (ST) verzí 619 výkonů. Na pracovišti první autorky v Mamma Centru DTC Praha bylo provedeno 241 výkonů a tento soubor je podrobněji analyzován stran výtěžnosti metody. **Výsledky.** Mamotomií bylo zachyceno v analyzovaném souboru při HH verzi karcinom in situ v 13%, invazivní karcinom v 17%, atypická hyperplasie v 28% a benigní patologie ve 42%. ST verze zachytila karcinom in situ ve 26%, invazivní karcinom ve 14%, atypická hyperplasie v 18% a benigní patologie opět ve 42%. **Závěr.** Vakuová biopsie pod stereotaktickým zaměřením je indikována pro ověření všech typů nejasných mikrokalcifikací. Přesné indikace pro vakuovou biopsii prováděnou *hand-held* technikou (pod ultrazvukovou kontrolou) zatím nejsou stanoveny, ale praxe je již ukazuje.

Klíčová slova: vakuová biopsie, mamotom, stereotakticky navigovaná vakuová biopsie, hand held technika

Summary:

Introduction. Vacuum biopsy as provided by the mammotome completes the spectrum of miniinvasive diagnostic methods that have become standard procedures in breast diagnostics. The aim of a such preoperative biopsy is reduction of number of surgical diagnostic excisions as well as verified diagnosis that may lead to the individual planning of treatment (*tailoring*). **Material and methods.** In the Czech republic all nine mammotomic centers performed to date a total of 1 129 vacuum biopsies, 510 of them by hand held technique (HH), and 610 stereotactic biopsies (ST), respectively. 241 vacuum biopsies were performed at the mammodiagnostic unit of the first author (Mamma Center DTC Prague) and this subgroup could be analysed more profoundly for the effectiveness of this procedure. **Results.** Carcinoma in situ was diagnosed in 13%, invasive carcinoma in 17%, atypical hyperplasia in 28% and benign lesions in 42% with the use of the hand held technique, while 26% of in situ carcinoma, 14% of invasive carcinomas, 18% of atypical hyperplasia and the same 42% of benign lesions were detected using the stereotactic method. **Conclusion.** Stereotactically guided vacuum biopsy is indicated for verification of all types of microcalcifications of uncertain origin. While exact indications for the hand held (sonographically controlled) technique of vacuum biopsy have not been determined yet, they are gradually arising from diagnostic practice.

Key words: vacuum biopsy, mammotome, stereotactically guided vacuum biopsy, hand held technique

Úvod

1) Přínos mamotomie čili vakuové biopsie v diagnostice mamárních patologií

Mamotomie čili vakuová biopsie je další z řady minimálně invazivních intervenčních diagnostických výkonů prováděných v prsní žláze. Jejím přínosem je navýšení předoperační diagnostické přesnosti v určování histologické podstaty především palpačně negativních lézí, které jsou objeveny v procesu zobrazování prsní žlázy. Největší přínos mamotomie byl celosvětově očekáván zejména v ověřování nejasných minimálních nálezů ve screeningové mamografii a eventuální následné ultrasonografii (UZ, sonografii, ultrazvuk). Především se předpokládalo, a postupně se ověřuje, zvýšení počtu diagnostikovaných minimálních stadií karcinomů a z toho plynoucí dopad kvalitně využívané technologie na snižování úmrtnosti na malignomy prsu.

Ve screeningu, a to i v léta zavedených programech, se stále řeší problém falešné negativity (*underestimation*) mamografie i sonografie při hodnocení nejasných minimálních lézí ale stejně tak i problém falešné pozitivivity (*overestimation*).

Nežádoucím produktem podhodnocení (falešné negativity) zobrazených nálezů je výskyt nepravých intervalových karcinomů, tedy těch, které se rekrutují sice z řešených, ale v konečné fázi negativně vyhodnocených ložiskových změn. Falešné negativní výsledek může přinést i *core cut* (dále jen *core*) biopsie, která je v souladu s pravidly EUSOMA (European Society of Mastology), ale i podle českého standardu je běžně používána. Když pomineme selhání radiologa v cílení léze, musíme počítat s malým objemem získané tkáně při *core* biopsii, což může být právě při diagnostice minimální léze zdrojem falešné negativního nálezu.

Nežádoucím jevem při nadhodnocování (falešné pozitivity) mamografických obrazů je z toho vyplývající větší počet *core* biopsií nebo dokonce otevřených diagnostických biopsií tam, kde intervenční předoperační výkony nepronikly dosud do standardu pracoviště.

Dalším nežádoucím a celosvětově kritizovaným jevem ve screeningu je nedokonalá diagnostika mamograficky zjištěných mikrokalciﬁkací, které jsou v určitém procentu případů markerem karcinomu *in situ*. V problematice diagnostiky mikrokalciﬁkací opět narážíme, vedle lidského faktoru, na limitace *core* biopsie. Jde zejména o nedostatečný objem vzorků získaných při stereotaktickém zaměření. Je zapotřebí zmínit, že samotné provedení *core* biopsie pod stereotaktickou kontrolou je náročný výkon jak pro radiologa, tak i pro pacientku. Garantovaná přesnost stereotaktické biopsie je ovlivněna tak banálním faktorem, jako je neklid pacientky při zdlouhavém nepříjemném sezení ve vynucené poloze a milimetrový pohyb prsu se nezřídka stane zdrojem falešné negativního výsledku. Nejistota ze získaného výsledku vede často k indikaci otevřené biopsie, která někdy může potvrdit pochybnosti radiologa o výsledku *core* biopsie, jindy je však uzavřena jako skutečně benigní a následně reprodukována jako zbytečná.

Pro úplnost je třeba zmínit i hypotetické úvahy o diagnóze preinvazivního karcinomu *in situ*, která by zřejmě nikdy nepropukla v plné onemocnění (*overdiagnosis*). Podle některých prací zahraničních autorů je důsledkem diagnostiky mikrokalciﬁkací větší počet žen léčených pro karcinom prsu, než by tomu bylo bez screeningového programu.

Problém *overdiagnosis* je sice chápán jako minoritní a diskutabilní, přesto mu na evropské konferenci European Breast Cancer Conference v Hamburgu v roce 2004 byl věnován určitý prostor. Bylo komentováno a kritizováno jak „nadléčení“, tak i navýšení počtu zbytečných ověřovacích chirurgických otevřených biopsií, které byly dokonce v několika případech zařazeny mezi rizikové faktory vzniku karcinomu prsu.

Minimálně invazivní vakuová mamotomie se ujímá řešení problému „*undestimation*“ i „*overestimation*“ téměř stoprocent-

ně. V případě „*overdiagnosis*“ při diagnostice mikrokalciﬁkací se vysoce spolehlivý výsledek histologie vzorků stává prioritní informací, od které se odvíjí další onkologické i chirurgické rozvahy (*treatment tailoring*). Cílenost a kvalita vzorků při mamotomii přináší výsledky, které zatím neposkytla žádná z intervenčních předoperačních diagnostických technik.

2) Význam všech bioptických metod v diagnostice prsní žlázy provedených intervenčním způsobem předoperačně

Předoperační tkáňová biopsie má dva zásadní způsoby využití:

a) Kvalitní diagnostika - předoperační znalost histologie ze zobrazovacích metod velmi suspektního maligního ložiska

Podle požadavků EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) i EUSOMA (European Society of Mastology) má každá žena právo znát již předoperačně povahu léze, pro kterou má operační zákrok podstoupit, aby mohla být seznámena s plánovanou velikostí operačního výkonu a eventuálně spolurozhodnout o jeho rozsahu. Předoperační znalost histologie ložiska rovněž ovlivňuje *tailoring* léčby, fázování chirurgického výkonu s ohledem na mapování sentinelové uzliny, u předoperačně prokázané malignity nevyjímaje. V požadavcích EUSOMA, které jsou pro země Evropské unie jednotné, mají screeningově-diagnostická centra provádět předoperační biopsii nejméně u 90% případů, ideálně však u všech potřebných, u kterých je již ze základních zobrazovacích metod (MG, ultrazvuk) jasné, že zobrazené ložisko vykazuje převahu maligních rysů.

b) Úplná diagnostika - snížení počtu zbytečných otevřených chirurgických biopsií

Poměr chirurgických výkonů v ČR provedených pro podezření z maligní léze a skutečně operačně prokázaných malignomů se liší kraj od kraje. Dle statistických údajů může jít až o 60-70% zbytečných otevřených biopsií provázených hospitalizací. Mamodiagnostická pracoviště, která v České republice zavedla biopsii jako diagnostickou metodu nejasných lézí, vykazují významné snížení počtu indikovaných otevřených biopsií prsu. Prohibující audit screeningových pracovišť ukazuje, že některá centra zařazená do sítě svými výsledky dokazují, že indikační přesnost může zařazením biopsií do diagnostického algoritmu dosáhnout téměř 100%.

3) Podíl mamotomie s vakuovou asistencí na bioptických metodách

Mamotomie nahradí jednodušší *core* biopsii:

a) Při nejasném výsledku *core* biopsie

Rebiopsie pomocí mamotomie je plně indikovaná u hraničních histologických nálezů nebo prekanceróz získaných z předchozí *core* biopsie. Důvodem k rebiopsii jsou rovněž pochybnosti radiologa po provedené *core* biopsii s negativním výsledkem, zejména, když se domnívá, že ani opakování *core* biopsie nemůže pro její limitace přinést důvěryhodný výsledek.

b) Je-li *core* biopsie z různých důvodů neproveditelná

Core biopsie je obtížně proveditelná při nevýhodném uložení ložiska, například na fascii prsního svalu, v blízkosti sternokostálního skloubení či vysoko v axilárním výběžku žlázkového tělesa. Ve všech těchto lokalitách je u *core* biopsie nevýhodou posun jehly o 15-22mm, ke kterému dojde ve veliké rychlosti a v situaci kdy je samotné bioptické dělo fixováno ve většině případů jen rukou biopťujícího radiologa, neboť popsané lokality lze biopťovat jen „*hand held*“ metodou (metodou volné ruky). Při použití mamotomu je stacionární poloha jehly s rotujícím nožem nepřekonatelnou výhodou.

4) Náhrada dosud prováděných *core* biopsií cílených na shluky mikrokalciﬁkací

Samostatnou kapitolou jsou biopsie okrsků mikrokalciﬁkací, jejichž cílený a spolehlivý odběr se při *core* biopsii pod stereotaktickou kontrolou daří mnohdy obtížně. Časná diagnostika nádorů prsu ve stadiu *in situ* je ve veliké míře spojena právě s odhalením tzv. „maligních“ mikrokalciﬁkací, které jsou až v 10% případů nově

diagnostikovaných nádorů jejich markerem. Rozlišení kalcifikací na maligní a benigní z mamografie jen podle jejich tvaru a sytosti jak se provádělo dříve, je v současné době považováno za obsoletní, protože tato hodnocení stojí zcela na subjektivním dojmu hodnotícího radiologa a jsou zatížena velikou chybou. Neurčitá míra spolehlivosti *core* biopsie často vede k indikaci následné otevřené chirurgické biopsie, jejímž hlavním problémem je lokalizace nehmátného podezřelého okrsku mikrokalcifikací. Navazující chirurgické výkony jsou mnohdy ve snaze o jistotu odstranění nehmátného shluku nadměrně devastující, což se zpětně jen jako zbytečné zejména u definitivně prokazaného benigního původu mikrokalcifikací.

Metoda

Kvalitně prováděné *core* biopsie pod ultrazvukovou i stereotaktickou kontrolou posunuly mamární diagnostiku významně kupředu a jsou bez diskuse standardem v úplné předoperační diagnostice prsní žlázy. Co tedy přináší její novodobější vývojová fáze?

Oproti *core* biopsii poskytne mamotomie v průběhu jednoho vyšetření reprezentativnější vzorek vyšetřované oblasti. Velký objem jednotlivých vzorků je dán velikostí jehly a odběrového prostoru v ní, ale rovněž operativností odběrové jehly. Standardně používané 16G a 14G jehly při *core* biopsii jsou při mamotomii nahrazeny jehlami 11G nebo dokonce 8G. Pro lepší představu lze uvést, že jehla 8G se blíží svým průměrem malíčku štíhlé dívky ruky, což převedeno na velikost intervenčního nástroje může budit hrůzu. Výkony i s použitím těchto jehel jsou však velmi dobře snášeny, jak bude uvedeno dále. Jehla mamotomu je po incizi kůže zavedena pod ložisko, poté je oblast zájmu vakuem přisáta a vtažena do odběrového okénka. Speciální rotující nůž uvnitř jehly odkrojí válec tkáně, který je opět podtlakem vysunut ven do odběrového okénka mamotomu vně prsu. Jehla mamotomu zůstává v místě a během výkonu je odsáváno eventuální krvácení. Před dalším odběrem zůstává jehla na místě nebo je pootočená o několik stupňů, takže z jednoho uložení jehly, resp. odběrového okénka, je možno odebrat vzorky v úhlu 270 stupňů, přičemž vliv vakua umožňuje biopsii několika vrstev, které svou šíří odpovídají průsvitu jehly. Zásadním rozdílem mezi oběma technikami je tedy fakt, že při mamotomii vstupuje radiolog bioptickou jehlou k lézi jen jednou a přesto získá ve srovnání s *core* biopsií násobky objemu tkáně.

Zmíněné přednosti technologie mamotomie jsou předurčeny k biopsii velmi diskrétních nebo špatně dostupných podezřelých ložisek, avšak v žádném případě nesmí vést k domněnce, že vakuová biopsie nahradí jednodušší *core* biopsii. Velký rozsah intervenčního výkonu je u předoperačních biopsií potřebný skutečně jen někdy, např. používání mamotomie u ložisek na hranici palpce nebo dokonce větších je zbytečné a podle českých pravidel kontraindikované. Rovněž cena sofistikované mamotomie musí vést k racionální indikaci, neboť jeden výkon stojí minimálně 20x více, než jsou náklady na provedení *core* biopsie.

Tabulka č. 1: Přehled váhových rozdílů vzorků při užití různých šíří bioptických jehel

Šíře jehly a typ biopsie	Váha vzorku v miligramech
14 G – core biopsie	17
14 G – mamotomie	35
11 G – mamotomie	70
8 G – mamotomie	300

Indikace k provedení mamotomie

Smyslem zavedení mamotomie do běžné diagnostické praxe není nahrazení *core* biopsie mamotomií, ale zvýšení cílenosti a tím i spolehlivosti biopsie a rozšíření výkonů tam, kde *core* biopsie není proveditelná. Mamotomie se stejně jako *core* biopsie provádí pod stereotaktickou kontrolou nebo pod ultrazvu-

kovým zaměřením. Oproti *core* biopsiím, kde většina výkonů je prováděná metodou volné ruky za ultrazvukové kontroly, je prioritní význam mamotomie v její stereotaktické verzi. Pře-
vážný počet karcinomů prsu je však zobrazitelný sonograficky, proto zůstává *core* biopsie diagnostickým standardem.

Mamotomie provedená pro stereotaktickým zaměřením (ST mamotomie)

- Nej důležitější indikací je ověření histologického původu okrsku podezřelých mikrokalcifikací.
- ST mamotomie může být provedena i u podezření na minimální ložisko, které neobsahuje mikrokalcifikace ale které je nezobrazitelné sonograficky. Tyto indikace budou spíše vzácné.

Mamotomie provedená za ultrazvukové kontroly (hand held, HH mamotomie)

- HH mamotomie nahradí HH core biopsii v případech, kdy je z anatomických důvodů a pro jeho velikost a uložení ložiska bezpečnější, než užití *core* biopsie. Malá ložiska (6-7mm a méně) benigního či maligního typu nejsou fixována k okolní tkáni a mají tendenci uhybat před rychle se posunující jehlou při *core* biopsii. Při mamotomii se v těchto případech uplatní efekt podtlaku
- HH mamotomie je rovněž indikována při biopsii ložiska, které má převahu nepřímých známek a kde i přes jeho větší celkovou plochu v UZ obraze není možno přesně určit, kde jsou jeho okraje, kterou jeho část biopťovat, tedy hrozí-li obava z falešné negativity výsledku. Při mamotomii se v tomto případě uplatní výhoda zisku velkého objemu tkáně.
- HH mamotomie se významně uplatní v diagnostice recidivujícího onemocnění karcinomu prsu, kdy mamotomii indikujeme s ohledem na pacientku a využíváme větší diagnostické věrohodnosti metody.

Obě verze mamotomie jsou vybaveny zobrazitelnými klipy, které trvale označují lokalitu intervenčního výkonu.

Výsledky

V České republice se mamotomie provádí od roku 2002, v současné době funguje devět center, která jsou schopná analyzovat svoje výsledky. Specialisté v mamotomii se scházejí na pracovním semináři s názvem ATOM (Aktuálně O Mamotomii), které se konalo již dvakrát: 1. 4. 2004 a 10. 11. 2005 v hotelu Myslivna v Brně. Řeší se otázky indikace metody, úskalí provádění výkonů, řešení komplikace a samozřejmě i míra přínosu v diagnostice minimálních karcinomů. Některá pracoviště zatím používají jen jednu z obou verzí:

Tabulka č. 2: Používané verze vakuové biopsie (pracoviště seřazená podle počtu provedených mamotomií)

pracoviště	ST mamotomie	HH mamotomie
Mamma centrum DTC Praha	ST	HH
FN Plzeň		HH
MOÚ Brno	ST	HH
FEMMA Brno		HH
Mamocentrum Nový Jičín	ST	HH
FN Olomouc	ST	
Mediekos Zlín	ST	HH
VFN Praha, Polakovo centrum	ST	HH
Všeobecná nem. BMA Vítkovice		HH

Ve všech centrech se postupně zvyšují počty provedených výkonů, žádné z nich se zatím nedostalo k počtu 200/rok, což je standard pro udržení vysoké erudice. Žádné praco-

všude však nemůže těchto ideálních počtů dosáhnout na základě indikací z vlastní klientely, proto je zapotřebí edukovat radiology z ostatních center. Zdrojem proškolení se musí stát zejména problematika mikrokalciфикаcí, kde dříve celosvětově uznávaný standard sledování těchto lézí v půlročních intervalech je zcela opuštěn a nahrazen intervenčními technikami, především mamotomií. Negativní indikační roli však hraje ekonomický tlak na snižování počtu finančně náročných výkonů – ovšem bez logické úvahy, že léčba později prokazaného nádoru zdaleka převyšuje náklady na mamotomii, a to i s přičtením těch s negativním výsledkem, které se na každou pozitivní nález prokazující mamotomii váží.

Tabulka č. 3: Počty vyšetření k datu obou pracovních setkání ATOM

období		MC Pha	FN Plz	MOÚ Brno	FEM MA	MC NJ	FN Olo	Medie Zlín	VFN Pha	VN Vitko
Do	ST	0	0	40	0	20	38	47		
1.4.04	HH	72	149	1	32	0	0	1		
Do	ST	123	0	99	0	111	61	45	35	00
10.11.05	HH	46	79	4	106	0	0	0	0	20
celkem	ST	123	0	139	0	131	99	92	35	00
	HH	118	228	5	138	0	0	1	0	20
Celkem výkonů		241	228	144	138	131	99	93	35	20

V České republice bylo ve všech centrech do 10.11.2005 provedeno 1 129 vakuových biopsií, z toho HH verzí 510 výkonů a ST verzí 619 výkonů. To je jistě počet na jehož základě se dá vést diskuse o výtěžnosti metody ale i o komplikacích.

Tabulka č. 4: Počty komplikací zaznamenané dohromady ve všech centrech v České republice

	Počet komplikací u 619 ST mamotomií	Počet komplikací u 510 HH mamotomií
Krvácení během výkonu	4	16
Objemný hematom s pomalým vstřebáváním	4	17
Bolestivost	0	3
Vazovagální reakce	17	4
jiné	3x nové zaměření	0

Při HH verzi je díky nepřítomnosti komprese nutno počítat s častější možností krvácení i následného obtížné vstřebatelného hematomu. Při ST verzi jsou častější vazovagální reakce, které vycházejí z polohy vyšetřované pacientky v sedu a také z faktu, že žena celý výkon vidí do detailu. Tyto komplikace prakticky nepřichází v úvahu při použití stereotaktického stolu, tato varianta ST mamotomie je však zatím pro pořizovací cenu v České republice nedostupná.

Na celkový objem provedených vyšetření se dá říci, že je počet komplikací malý (do 6%), ale hlavně, že jde o komplikace bez většího klinického významu.

Tabulka č. 5: Důvody pro odstoupení od výkonu a jejich počty

Z celkového počtu 1 129 mamotomií v ČR (510 HH verze, 619 ST verze)	
přehodnocení indikace	1x
bolestivost	1x
vazovagální kolaps	2x

Ještě překvapivější je zanedbatelný počet nedokončených nebo kontraindikovaných výkonů, i přes komplikace jako je vazovagální reakce byla naprostá většina výkonů dokončena.

Výsledky mamotomií provedených v Mamma centru

První období (do 1.4.2004)

V prvním období jsme na pracovišti používali pouze HH verzi, pro inkompatibilitu ST verze s původní stereotaktickou jednotkou. Do 1.4.2004 jsme provedli 72 HH mamotomií.

Tabulka č. 6: Indikace a počty karcinomů u 72 HH mamotomií

INDIKACE	Počet výkonů	VÝSLEDKY	Počet Ca+atypie
Primární indikace nehmavných nálezů z prevence	21	4x DCIS, 4x invazivní lobulární, 2x ADH, 1x radiální jizva	11
Indikace při opakovaném vyšetření pro nejasný nález 5x primovýkon, 1x rebiopsie po core	6	1x ALH, 2x radiální jizva	3
Primární indikace při hmatném nálezu	3	3x atypický FA	
Indikace z jiného pracoviště, 3x primovýkon, 5x rebiopsie po core	8	1x papilom, 1x ADH, 1xALH	2
Rebiopsie pro obavu z falešné negativity původně provedené core biopsie	34	3x invazivní duktální ca, 4x DCIS, 1x papiloma, 4xADH, 1xALH, 1x radiální jizva, 1x papilom	14
Provedených výkonů celkem	72	celkem výsledků k onkologické léčbě nebo rozvaze	30

Ze 72 mamotomických výkonů vzešlo 30 případů buď jasných karcinomů nebo lézí, které byly diskutovány v mamárním týmu a jsou dispenzarizovány častěji. Výsledky vzešlé z primární indikace svědčí pro promyšlenou indikaci HH mamotomie. Výsledky vzešlé z rebiopsie po původních core biopsiích ukazují jednak na limity core biopsie a možnosti mamotomie, ale rovněž na vysokou úroveň diagnostického uvažování biopsujících lékařek.

Vedle primoindikací bylo celkem 40 výkonů rebiopsiemi z různých důvodů

Tabulka č. 7: Výsledky z rebiopsií (mamotomie provedené po předchozí negativní core biopsii)

Počet rebiopsií	Počet souhlasných výsledků	Počet odlišných výsledků
40	29	11

Tabulka č. 8: Porovnání histologických výsledků core biopsie a mamotomie u 11 případů odlišných výsledků vzešlých z rebiopsie

Původní core biopsie	rebiopsie mamotomem
7x benigní dysplazie	2x duktální invazivní ca 3x ADH 2x atypická papilární léze
4x ADH	2x in situ 2x invazivní duktální ca
11	11

Ve všech případech neshody mamotomie při rebiopsii po core biopsii byla prokázána patologie vyššího typu. Při 40 rebiopsiích bylo prokázáno 6 jednoznačných malignit. Dalších pět je dispenzarizováno.

Všechny zjištěné patologie (30 případů) z původních 72 mamotomií byly operovány.

Tabulka č. 9: Srovnání výsledků mamotomie a definitivní histologie po chirurgickém vyjmutí ložiska

Mamotomie	Definitivní histologie
1x papilokarcinom	Nádor již nezastížen
3x invazivní duktální karcinom	1x invazivní duktální, 2x DCIS
4x invazivní lobulární Ca	3x invazivní lobul. Ca, 1x nádor nezastížen
8x DCIS	6x DCIS, 1x mikroinvaze při DCIS, 1x nádor nezastížen
7x ADH	7x ADH
3x ALH	3x ALH
4x radiální jizva	4x radiální jizva
30	30

Jestliže mamotomie po *core* biopsii může přinést zhoršení původního nálezu, definitivní histologie po mamotomii může překvapit naopak úplným vymizením nálezu. Jde o efekt zisku velkého objemu tkáně při mamotomii, kdy malé patologické ložisko může být při výkonu zcela odstraněno.

Druhé období (do 10.11.2005)

V druhém období jsme začali využívat i ST verze mamotomu. Došlo tak k poklesu HH mamotomií, neboť případech, kde byla léze zobrazitelná v obou verzích jsme z důvodů přesnosti upřednostnili stereotaktické zaměření. V tomto období jsme provedli 46 HH a 123 ST verzí mamotomie.

Tabulka č. 10: Indikace pro HH a ST verzi v druhém období (od 1. 4. 2004 do 10. 11. 2005)

Indikace k HH mamotomii - 46 případů		Indikace k ST mamotomii - 123 případů	
ložisko	27	ložisko	5
mikrokalcifikace	13	mikrokalcifikace	97
porucha architektiky	6	porucha architektiky	21
46		123	

Tabulka č. 11: Histologické výsledky provedených mamotomií v druhém období

Histologické výsledky při užití HH verze	Histologické výsledky při užití ST verze
13% Ca in situ	26% Ca in situ
17% karcinomů	14% karcinomů
28% atypie	18% atypie
42% benigních závěrů	42% benigních závěrů

Analýza histologických výsledků již není provedena tak detailně jako v prvním období, ale i v tomto hrubším přehledu je patrná vysoká výtěžnost mamotomie v praxi, zejména při diagnostice karcinomů *in situ*.

Diskuse

Pod čarou je třeba zmínit, že se někteří odborníci neprávem domnívají, že mamotomii lze užívat terapeuticky. Mamotomie by neměla nahrazovat chirurgický výkon v případě řešení benigního ani maligního ložiska. Při odstranění benigního ložiska pomocí mamotomie nelze posoudit, zda bylo ložisko vyjmuté i s obalem, a proto je předpoklad častějších recidiv. Tomuto problému se věnuje pracoviště v Německém Wiesbadenu a nezbývá, než počkat na výsledky. Bude hodnocena úspěšnost léčby, ale také nákladovost. Při eventuálním odstranění maligního ložiska nelze z jednotlivých vzorků hodnotit bezpečnostní lem. Problematika čistých okrajů mamotomii zcela vyřazuje z terapeutického využití.

Zavedení mamotomie do běžné diagnostické praxe v zemích EU a USA

Většina zemí Evropské unie, která se systematicky věnuje diagnostice prsní žlázy zařadila vakuovou mamotomii (ST i HH) do diagnostického standardu. Zatím je velký rozdíl v počtu přístrojů v síti mezi jednotlivými zeměmi. Podobně velké rozdí-

ly se objevují v počtech výkonů na jeden přístroj prováděných na různých pracovištích v různých zemích. V USA je mamotomie standardní metodou prováděnou ve všech větších BIS (Breast Imaging Servis).

Zavedení mamotomie do běžné praxe v České republice

Mamotomie je v České republice vložena do rukou odborníků, jejichž odbornost a indikační vyspělost je sledovaná. Mamotomii provádějí pracoviště, která se dostala pro své technické i personální vybavení, organizační schopnosti a diagnostické kvality do oficiální screeningově-diagnostické sítě. Erudice specialistů může růst a udržovat se pouze velkým počtem provedených výkonů, proto jedno centrum poskytuje své služby dalším několika centrům. Mamotomie se tak stane dostupnou diagnostickou metodou pro všechny ženy, které ji ke stanovení diagnózy potřebují.

Ideálním stavem v České republice by bylo jedno centrum provádějící ST i HH mamotomii na 1 milion obyvatel.

Předpokládané počty biopsií a předpokládaný podíl ST a HH mamotomií v České republice z důvodů ověření jednoznačně maligní minimální solidní léze nebo jednoznačně maligních mikrokalcifikací:

Podle incidence zhoubného onemocnění prsu v České republice by mělo být provedeno každoročně okolo 5000 všech ověřovacích biopsií. Počítáme-li s 20-25% podílem nádorových stadií T1 a T1S, lze předpokládat, že podobné procento biopsií bude provedeno mamotomem (900 - 1000 případů) za vakuové asistence.

Předpokládané počty biopsií a předpokládaný podíl ST a HH mamotomií v České republice z diferenciálně diagnostického důvodu:

Odhad diferenciálně diagnosticky motivovaných biopsií je možný jen velmi zhruba, záleží zcela na erudici a odpovědnosti indikujícího radiologa. Prakticky by mělo platit, že biopsií s benigním výsledkem by nemělo být v konečném součtu více, než biopsií potvrzující malignitu ložiska. Tyto počty vycházejí ze zkušeností velkých center a z možností, které má diagnostik na základě základních zobrazovacích metod. Nutno zdůraznit, že jde jen o odhad, s odchylkami směrem dolů i nahoru je nutno počítat. Vezmeme-li za základ poměr 1:1 (jasná malignita : diferenciálně diagnostické důvody) je nutno opět počítat nejméně s 5000 biopsiemi provedených z diferenciálně diagnostického hlediska. Z nich bude podíl mamotomií vyšší než u ověřovacích biopsií, neboť ze samé podstaty problému se budou spíše naplňovat kritéria k jejímu použití. Hrubý odhad je 30 - 40% mamotomií (1500 - 2000 případů v celé České republice).

Prostým součtem obou skupin se dostáváme k předpokladu 2 500 - 3000 mamotomií. Počítá-li se s deseti centry v České republice, jde o 250 - 300 výkonů na rok, což je počet ideální k udržení vysoké erudice intervenujících lékařů, ale i k využití přístroje.

Závěr

Nejen podle výsledků různých studií, ale i podle nejnovějších zkušeností v České republice je mamotomie potřebnou metodou, která se může významně podílet na zvyšování počtu časných stadií karcinomu prsu. Podmínkou jejího kvalitního využívání je erudice indikujících radiologů a zkušenost s jejím provedením na velkém počtu případů ročně. Pro naplnění těchto podmínek se v ČR buduje optimální síť center, která se mamot-

tomií budou zabývat. V současné době se na mamotomii připravují další 2 centra v české části republiky, síť bude tímto pro současné potřeby mamární diagnostiky v ČR dostatečná.

Nad kvalitou prováděných mamotomií v jednotlivých centrech bdí odborná společnost Asociace mamodiagnostiků České republiky (AMA CZ) .

Literatura

1. Behrnt VS, Brem RF, Sanow L, et al. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:1405-1407.
2. Bitmanová H, Skovajsová M. Roční zkušenosti s užíváním mammotomie s vakuovou asistencí za kontroly ultrazvukového zobrazení. *Česká radiol* 2004; 58: 200-202
3. Brem RF, Behrnt VS, Sanow L, et al. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:1405-1407.
4. Burbank F., Dershaw DD, Liberman L, Smolkin JH, , et al. Calcification retrieval at stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology.* 1998;208:251-260
5. Carter D, Philpotts LE, Shaheen NA, , et al. Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:683-687.
6. Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, et al. Ultrasound-guided core breast biopsy: utility and cost-effectiveness. *Radiology.* 1998;208:717-723.
7. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, et al. Calcification retrieval at stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology.* 1998;208:251-260.
8. Skovajsová M, Bitmanová H, a spol. Mammotomie s vakuovou asistencí a její místo při úplné předoperační diagnostice prsní žlázy. *Čes.Radiol.* 2004; 58: 191-195
9. Philpotts LE, Shaheen NA, Carter D, et al. Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:683-687.
10. Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, et al. Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:1047-1050.

Došlo: 20. 11. 2005
Přijato: 23. 1. 2006

HODNOCENÍ FDG PET NÁLEZŮ NA PLICÍCH PO LÉČBĚ HODGKINOVA LYMOMU

EVALUATION OF PET FINDINGS IN LUNGS IN PATIENTS AFTER TREATMENT FOR HODGKIN'S LYMPHOMA

MOCIKOVÁ H.¹, MARKOVÁ J.¹, SKOPALOVÁ M.², ČÁP F.³, ČERMÁK F.³, FELTL D.⁴, KLÁSKOVÁ K.¹, KOZÁK T.¹

¹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA,

²ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY PET CENTRUM, NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA

³RADIODIAGNOSTICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

⁴RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

Souhrn

Východisko: Negativní FDG PET po léčbě u Hodgkinova lymfomu predikuje příznivou prognózu ale pozitivní prediktivní hodnota PET je v různých studiích rozdílná.

Studie a soubor. Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnocení PET nálezů na plicích po léčbě a v průběhu dalšího sledování u 24 pacientů s Hodgkinovým lymfomem, kteří měli před léčbou prokázanou infiltraci plic.

Metody a výsledky. V souboru 24 pacientů bylo provedeno 46 PET vyšetření. Medián sledování souboru je 34 měsíců. Po léčbě byl PET negativní v oblasti plic u 20/24 pacientů. Z těchto 20 pacientů dva progredovali do třech měsíců po léčbě v jiných lokalitách mimo plic. 4/24 pacientů měli pozitivní PET po léčbě: dva pacienti měli postradiační pneumonitidu a dva pacienti postchemoterapeutické změny na plicích. PET pozitivita v průběhu sledování u všech 4 pacientů pomalu klesala, jsou v kompletní remisi. **Závěry.** U 1/6 pacientů s plicním postižením Hodgkinovým lymfomem po léčbě trvá PET pozitivita, ale bez přítomnosti nádorové infiltrace. Prognostický význam pozitivních PET nálezů po léčbě u Hodgkinova lymfomu není stanovený. Je vhodné PET vyšetření opakovat v rámci dalšího sledování pacientů a ve vybraných případech zvážit biopsii plic.

Klíčová slova: Pozitronová emisní tomografie - Hodgkinův lymfom - infiltrace plic

Summary

Background: Negative FDG PET after treatment of Hodgkin's lymphoma predicts favorable prognosis but positive predictive value of PET varies in different studies to a great extent.

Design and Subjects. The aim of this retrospective study was to assess the PET findings in lungs in 24 patients with initial pulmonary involvement of Hodgkin's lymphoma after initial treatment and during the follow-up. **Methods and Results.** 46 PET studies were evaluated in a group of 24 patients. Median follow-up of this group was 34 months. 20/24 patients had negative PET pulmonary scans after therapy. Two of these 20 patients progressed within three months after initial treatment in sites other than lungs. 4/24 patients had positive PET after therapy: post-radiation pneumonitis in two patients and postchemotherapeutic changes in lungs in two patients. PET positivity slowly decreased during the follow-up in all 4 patients; they were in complete remission at the time of this report. **Conclusions.** 1/6 patients with initial pulmonary infiltration of Hodgkin's lymphoma had PET positive pulmonary findings after therapy, but without tumor infiltration. The prognostic significance of positive PET findings after initial treatment of Hodgkin's lymphoma remains to be established. Repeated PET examinations during the follow-up are suggested in these patients and lung biopsy should be considered in selected cases.

Key words: Positron emission tomography, Hodgkin's lymphoma, pulmonary involvement

Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) provedená po léčbě u pacienta s Hodgkinovým lymfomem (HL) s reziduálním tumorem má význam při odlišení fibrotické a nekrotické tkáně od aktivního nádoru. Negativní prediktivní hodnota PET je po léčbě vysoká, ale pozitivní prediktivní hodnota je v provedených studiích různá.

Soubor nemocných a metody

V období od května roku 2000 do července 2005 bylo na našem pracovišti vyšetřeno a léčeno 24 pacientů s HL s iniciálním postižením plic. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s vyšetřením a léčbou, která byla schválena etickou komisí FNKV. Charakteristika pacientů je uvedena v **Tab.č.1.** Postižení plic v úvodu bylo prokázáno konvenčními zobrazovacími

metodami včetně CT. U 18 (75%) z nich byl nález potvrzen i na PET. U čtyř pacientů (17%) byla plicní infiltrace potvrzena histologicky.

Tabulka č. 1: Charakteristika pacientů (n = 24)

	n (%)
Muži	16 (67)
Ženy	8 (33)
Věk – medián (rozsah)	31 let (19 – 51)
GHSg studie	
HD 12	12 (50)
HD 15	12 (50)
Chemoterapie	15 (62)
Chemoterapie a radioterapie	9 (38)

PET vyšetření byla provedena 14 dní po ukončení chemoterapie a/nebo tři měsíce po skončení radioterapie. PET nálezy po léčbě jsou uvedeny v **Tab. č. 2**. U pacientů s pozitivní PET po léčbě nebo při podezření na progresi/relaps byla doplněna další vyšetření PET v intervalech po třech a šesti měsících.

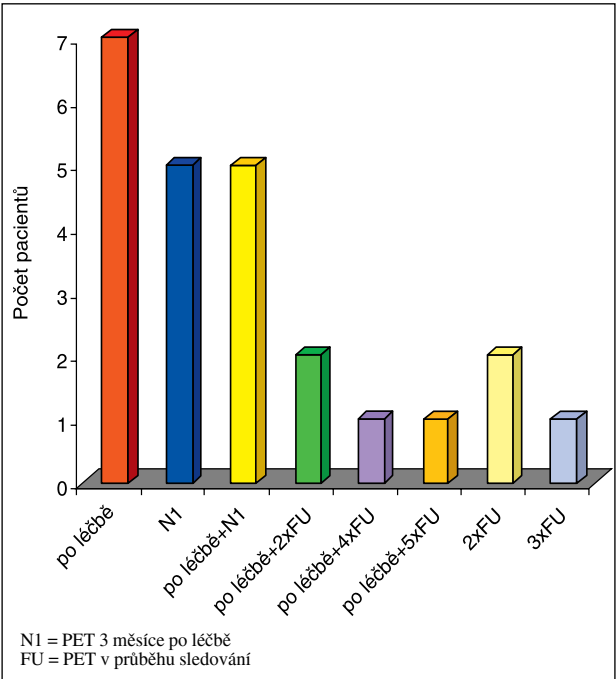
Počet PET vyšetření u jednotlivých pacientů po léčbě je uveden v **grafu č. 1**.

Tabulka č. 2: PET vyšetření

	n (%)
PET po léčbě	16 (67)
po chemoterapii	14 (58)
po chemoterapii a radioterapii	2 (8)
PET 3 měsíce po léčbě	16 (67)
PET v dalším sledování	14 (58)

Graf č. 1: Počet PET vyšetření u pacientů (n = 46)

(soubor pacientů, n = 24)



Výsledky

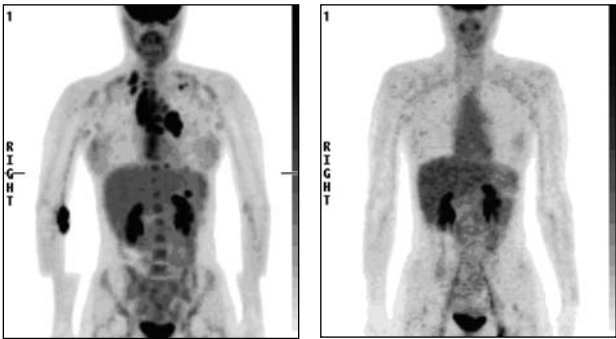
Medián sledování souboru je 34 (rozsah 7-63) měsíců. Z 24 pacientů je 22 v kompletní remisi. Dva pacienti progredovali do třech měsíců po primární léčbě, následně i po záchranné léčbě a zemřeli na HL. Dvouleté přežívání bez progresu onemocnění (progression free survival,PFS) je 90% a dvouleté celkové přežívání (overall survival,OS) je 95%.

PET nálezy v plicích po léčbě a v průběhu dalšího sledování

jsou uvedeny v **Tab.č.3**. U 20 pacientů nebylo při vyšetření PET po léčbě plicní postižení prokázáno (**Obr.č.1.**), ale dva z nich progredovali v jiné oblasti mimo plic (**Obr.č.2.**). PET pozitivní postradiační změny (postradiační pneumonitidu) měli dva pacienti. Tyto změny byly patrné na kontrolních PET ještě 6 a 39 měsíců po léčbě (**Obr.č.3.**), pacienti jsou sledováni v kompletní remisi 45 a 63 měsíců. U dalších dvou pacientů byly pozitivní PET nálezy na plicích po léčbě hodnoceny jako změny vzniklé následkem chemoterapie. Tyto nálezy byly patrné ještě 49 a 53 měsíců po léčbě (**Obr.č.4.**) a oba jsou také v kompletní remisi (doba sledování 54 a 58 měsíců). U jednoho pacienta s PET pozitivními změnami na plicích po chemoterapii byla provedena biopsie plic, která potvrdila difúzní poškození alveolů s fibrotizací bez nálezu infiltrace HL. Ve sledovaném období se v našem souboru pacientů nevyskytl sekundární karcinom plic.

Tabulka č. 3: PET nálezy v plicích

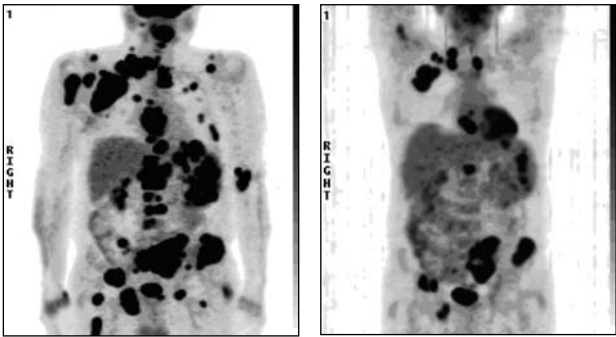
	n (%)
Bez plicního postižení	20 (84)
Postchemoterapeutické změny	2 (8)
Postradiační změny	2 (8)



a) úvodní staging

b) kompletní remise po léčbě

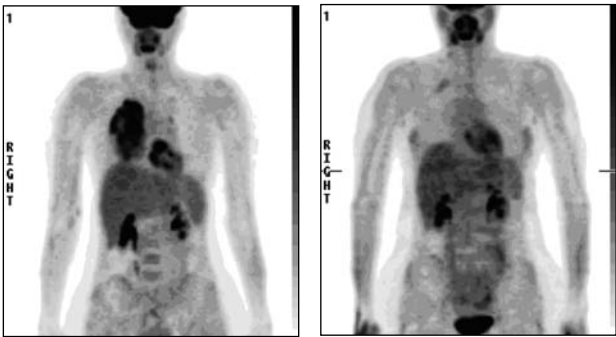
Obr. č. 1: Pacient Z. K., 21 let, HL stadium IV B



a) úvodní staging

b) progresse 3 měsíce po léčbě

Obr. č. 2: Pacient I. V., 50 let, HL stadium IV B



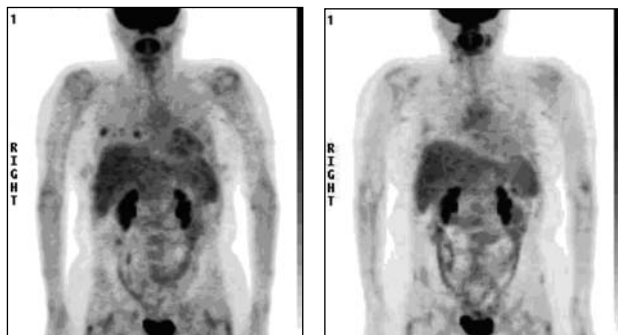
a) 2 měsíce po radioterapii

b) 2 roky po léčbě

Obr. č. 3: Pacient E. H., 19 let, HL stadium IV B

Diskuse

Iniciální postižení plic v pokročilých stadiích Hodgkinova lymfomu je časté, většinou se jedná o nodulární infiltraci, méně častá je difúzní infiltrace (1). Horší prognóza u postižení plic je kontroverzní, jako jednoznačně nepříznivý prognostický faktor je uváděno obecně IV. stadium HL (2).



a) 3 měsíce po chemoterapii

b) reziduální změny 15 měsíců po léčbě

Obr. č. 4: Pacient J. Z., 36 let, HL stadium IV B

Zvýšenou akumulaci fluorodeoxyglukosy (FDG) s pozitivním PET nálezem v plicích způsobují nádorové onemocnění (lymfomy, plicní karcinom, mesotheliom, atd.) (3, 4, 5) i nenádorové nemoce (sarkoidosa, pneumonie, tuberkulóza, aspergilóza, kryptokokóza, Wegenerova granulomatóza, mykobakteriální infekce, postradiační pneumonitida) (6, 7, 8, 9).

Akumulace FDG může být u benigních onemocnění stejně vysoká jako u nádorové tkáně, proto nebylo v našem souboru vyhodnoceno SUV (standardized uptake value).

U dvou pacientů byla po ukončené chemoterapii a radioterapii zjištěna postradiační pneumonitida pomocí high resolution CT a PET. Pneumonitida se obvykle objevuje do 6 měsíců po ozařování a je charakterizována edémem s depozitami fibrinu v alveolech. Její lokalizace koreluje s rozsahem ozařovaného pole. Podaná chemoterapie před radioterapií má synergický účinek zvyšuje riziko vzniku postradiační pneumonitidy. Postradiační

změny byly na PET patrné ještě 6 a 39 měsíců po léčbě, ale s postupně klesající pozitivitou nálezu. Jeden z pacientů s postradiační pneumonitidou byl přechodně léčen inhalačními steroidy (v dalším průběhu se u něj rozvinula plicní fibróza). Oba tito pacienti jsou sledováni v kompletní remisi.

Další dva pacienti měli pozitivní PET plic v místech úvodního postižení HL ještě 49 a 53 měsíců po chemoterapii, ale intenzita PET pozitivita postupně klesala a ani u jednoho z nich nedošlo k relapsu nemoci. V léčbě HL mají prokázanou pneumotoxicitu především cytostatika bleomycin a cyklofosfamid (10). Podle literatury je negativní PET po léčbě výborným ukazatelem dobré prognózy a pozitivní PET ukazatelem relapsu (11). Pozitivní prediktivní hodnota se liší v různých studiích od 25 do 100% (12, 13). Výpovědní hodnota PET po léčbě z hlediska prognózy může být limitována falešně pozitivními nálezy. Jsou to např. změny způsobené zánětem, toxické postradiační (14) a postchemoterapeutické změny nebo hyperplasie thymu po léčbě (15).

Někteří pacienti jsou v kompletní remisi i při přetrvávání PET pozitivita (16). Vzhledem k riziku relapsu/progrese je vhodné PET vyšetření opakovat spolu s provedením dalších diagnostických postupů včetně biopsie.

V současnosti je pozornost zaměřena na snížení toxicity léčby u HL. Hledá se odpověď na otázku, zda může PET provedený po jednom nebo dvou cyklech chemoterapie predikovat prognózu (17, 18) a tak určit skupinu pacientů, u kterých je nutné pokračovat v intenzifikované léčbě a druhou skupinu, která má prognózu dobrou i při redukci další léčby.

Závěr

U 1/6 pacientů s plicním postižením Hodgkinovým lymfomem po léčbě trvá PET pozitivita, ale bez přítomnosti nádorové infiltrace. Prognostický význam pozitivních PET nálezů po léčbě u Hodgkinova lymfomu není stanovený, proto je vhodné PET vyšetření opakovat při dlouhodobém sledování pacientů v rámci randomizovaných studií na větším souboru pacientů. Při podezření na relaps je nutno zvážit ve vybraných případech biopsii postižené tkáně.

Podporované grantem MZ ČR IGA NR 8033-6/2004

Literatura

1. Diederich, S., Link, T. M., Zuhlsdorf, H., Steinmeyer, E. et al.: Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings. *Eur. Radiol.* 11, 2001, s. 2295-2305.
2. Specht, L. K., Hasenclever, D.: Prognostic factors of Hodgkin's disease. In: Mauch, P. M. (ed) et al.: Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, s.295-325.
3. Kostakoglu, L., Agress, H., Goldsmith, S. J.: Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radio Graphics*. 23, 2003, s. 315-340.
4. Schiepers, Ch., Filmont, J. E., Czernin, J.: PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 30, 2003, (Suppl. 1), S82-S88.
5. Rohren, E. M., Turkington, T. G., Coleman, R.E.: Clinical applications of PET in Oncology. *Radiology*. 231, 2004, s. 305-332.
6. De Hemricourt, E., De Boeck, K., Hilde, F., Abib, A. et al.: Sarcoidosis and sarcoid-like reaction following Hodgkin's disease: report of two cases. *Molecular Imaging and Biology*. 5, 2003, s.15-19.
7. Shin, L., Katz, D. S., Yung, E.: Hypermetabolism on F-18 FDG PET of multiple pulmonary nodules resulting from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin. Nucl. Med.* 29, 2004, s. 654-656.
8. Beggs, A. D., Hain, S. F.: F-18 FDG-positron emission tomographic scanning and Wegener's granulomatosis. *Clin. Nucl. Med.* 27, 2002, s.705-706.
9. Zhuang, H., Pourdehnad, M., Yamamoto, A.J., Rossman, M.D. et al.: Intense F-18 Fluorodeoxyglucose uptake caused by Mycobacterium Avium Intracellulare infection. *Clin. Nucl. Med.* 26, 2001, s. 458.
10. Uffmann, M., Schaefer-Prokop, C.: Radiologische Diagnostik von Hodg-

kin- und Non-Hodgkin lymphomen des thorax. *Radiologe*. 44, 2004, s.444-456.

11. Guay, Ch., Lépine, M., Verreault, J., Bérard, F.: Prognostic value of PET using 18 F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J. Nucl. Med.*, 44, 2003, s.1225-1231.
12. Meyer, R. M., Ambinder, R. F., Stroobants, S.: Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. Educational book. American Society of Hematology 2004, s.184-202.
13. Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M., Belhocine, T.: Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 14, 2003, s. 123-130.
14. Cabrera, V. A., Canovas, F. A., Martin, U. J. C.: Post-radiation pneumonitis in a case of Hodgkin's lymphoma assessed with PET- FDG by residual mediastinal mass. *Rev. Esp. Med.Nucl.* 19, 2000, s.288-292.
15. Brink, I., Reinhardt, M.J., Hoegerle, S., Althoefer, C., Moser, E. et al.: Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J.Nucl.Med.* 42, 2001, s. 591-595.
16. Friedberg, J. W., Chengazi, V.: PET scans in the staging of lymphoma: current status. *The Oncologist*. 8, 2003, s. 438-447.
17. Kostakoglu, L., Coleman, M., Leonard, J. P., Kuji, I., et al.: PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Nucl. Med.* 43, 2002, s.1018-1027.
18. Slabý, J., Bělohávek O., Táborská, K. a spol.: Prediktivní vlastnosti pozitronové emisní tomografie prováděné po druhém cyklu indukční terapie maligních lymfomů. *Cas. Lek. Cesk.* 141, 2002, s. 312-315.

Došlo: 7.1.2006
Přijato: 23.1.2006

RETROSPEKTIVNÍ STUDIE K VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ LÉČBY A URČENÍ PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ U NEMOCNÝCH OZAŘOVANÝCH PRO ADENOKARCINOM REKTA

RETROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE THE RESULTS OF TREATMENT AND DETERMINE THE PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS IRRADIATED FOR RECTAL ADENOCARCINOMA

DVOŘÁK J.¹, VESELÝ P.¹, TOMŠOVÁ M.², MELICHAR B.¹, PETERA J.¹, TYČOVÁ V.², NOVÁ M.²

¹KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE LF a FN HRADEC KRÁLOVÉ

²FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE LF a FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Východiska: Adenokarcinom rekta se dlouhodobě řadí na jedno z předních míst v incidenci zhoubných nádorů v České republice. **Typ studie a soubor:** Retrospektivní studie s cílem zhodnocení výsledků léčby 290 nemocných ozařovaných pro adenokarcinom rekta na Klinice onkologie a radioterapie LF a FN v Hradci Králové v letech 1997-2004. **Metody a výsledky:** Hodnocené parametry: TNM stadium, věk, pohlaví, histologický grading, anatomická sublokalizace nádoru, předléčebné hodnoty CEA, hemoglobinu, leukocytů, trombocytů, nadir hemoglobinu, nadir leukocytů, nadir trombocytů v průběhu léčby, celková dávka radioterapie, počet frakcí radioterapie, typ chirurgického výkonu, toxicita léčby, dokončení plánované léčby, hodnocení celkového přežití, počtu a lokalizace recidiv. U 75 nemocných bylo provedeno retrospektivní imunohistochemické vyšetření EGFR, tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, VEGF a onkoproteinu p53. **Závěry:** Při porovnání různých schémat předoperační neoadjuvantní a pooperační adjuvantní radioterapie lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití ani počtu či lokalizaci recidiv. Statisticky významně horší přežití bylo u inoperabilních pacientů, léčených radiotherapií bez chirurgického výkonu. Výsledky této studie ukazují korelace exprese EGFR, tumor infiltrujících T lymfocytů, VEGF a onkoproteinu p53 ve vztahu k laboratorním a klinicko-patologickým charakteristikám pacientů ozařovaných pro adenokarcinom rekta, nezávislé prognostické faktory k celkovému přežití, bezpříznakovému období a lokální recidivě.

Klíčová slova: adenokarcinom rekta, radioterapie, radiochemoterapie, léčebné výsledky, prognostické faktory, EGFR, tumor infiltrující T lymfocyty, VEGF, onkoprotein p53

Summary

Backgrounds: Rectal adenocarcinoma is one of the most frequent tumors in the Czech Republic. **Design and Subjects:** Retrospective study with the aim of evaluation of the results of treatment in 290 patients irradiated for rectal adenocarcinoma at the Department of Oncology and Radiotherapy, Charles University Medical School and Faculty Hospital in Hradec Kralove, in 1997-2004. **Methods and Results:** Evaluated parameters: TNM stage, age, sex, histological grade, anatomic sublocalization of the tumor, pretreatment level of CEA, hemoglobin, leucocytes, thrombocytes, nadir of hemoglobin, nadir of leucocytes, nadir of thrombocytes during treatment, dose of radiation, number of fractions of radiotherapy, type of surgery, toxicity of radiotherapy, completion of planned schedule of treatment, evaluation of overall survival, number and localization of recurrences. In 75 patients were additionally immunohistochemically investigated EGFR, tumor infiltrating T lymphocytes, VEGF and oncoprotein p53. **Conclusions:** There was no significant difference in overall survival, number or localization of recurrences when comparing different schedules of preoperative neoadjuvant or postoperative adjuvant radiotherapy of locally advanced rectal cancer. Statistically significant worse overall survival was in inoperable patients treated with radiotherapy without surgery. Results of this study show correlations among expression of EGFR, tumor infiltrating T lymphocytes, VEGF and oncoprotein p53, laboratory, clinical-pathological characteristics of patients irradiated for rectal adenocarcinoma, independent prognostic factors for overall survival, disease free survival, and local recurrence.

Key words: rectal adenocarcinoma, radiotherapy, radiochemotherapy, results of treatment, prognostic factors, EGFR, tumor infiltrating T lymphocytes, VEGF, oncoprotein p53

ÚVOD

Kolorektální karcinom se dlouhodobě řadí na jedno z předních míst v incidenci zhoubných nádorů v České republice. Karcinom rekta se od karcinomu tlustého střeva odlišuje především tím, že rektum naléhá na stěnu pánevní, takže dochází k snadnějšímu přestupu maligních buněk do stěn pánve [1]. Z toho plyne mnohem větší četnost lokoregionálních recidiv v oblasti malé pánve [1]. Pravěpodobnost vzniku lokální recidivy lze zmenšit použitím předoperační nebo pooperační radioterapie [1]. Komplexní léčba karcinomu rekta proto zahrnuje nejen chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapii, ale také předoperační nebo pooperační radioterapii [1]. V léčbě karcinomu rekta je předoperační ozáření standardním postupem, jehož přínos jak pro redukci lokálních recidiv, tak pro dlouhodobé přežití byl v randomizovaných studiích opakovaně prokázán [2]. Pooperační radioterapie se doporučuje u nádorů prorůstajících stěnou, při kontaminaci operačního pole nádorovými buňkami a při nejistotě o radikalitě operačního výkonu [2]. Pacienti jsou ozářováni v poloze na břiše (pronační poloze), s rukama pod hlavou. K potenciaci účinků radioterapie se využívá bolusově nebo kontinuálně podávaný 5-fluorouracil [3].

Cílem tohoto projektu byl retrospektivní sběr dat, zhodnocení výsledků léčby a určení prognostických faktorů u nemocných ozářovaných pro adenokarcinom rekta na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové v letech 1997-2004. Hodnocené parametry u 290 nemocných: TNM stadium, věk, pohlaví, histologický grading, anatomická sublokalizace nádoru (dolní, horní a rektum), předléčebné hodnoty karcinoembryonálního antigenu (CEA), hemoglobinu, leukocytů, trombocytů, nadir hemoglobinu, nadir leukocytů, nadir trombocytů v průběhu léčby, dávka záření, počet frakcí radioterapie, typ chirurgického výkonu, toxicita radioterapie a radiochemoterapie, dokončení plánované léčby, hodnocení celkového přežití, počtu a lokalizace recidiv [tab.1-7]. Z prostředků grantu bylo hrazeno u 75 nemocných retrospektivní imunohistochemické vyšetření receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) [obr.1], tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3 (TIL) [obr.2], vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [obr.3] a onkoproteinu p53 [obr.4].

Tabulka č.1:

Charakteristiky léčebných strategií

Léčebná strategie	Období	Počet pacientů
Předoperační radiochemoterapie 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích s konkomitantní chemoterapií 5-FU 200 mg/m ² v kontinuální infuzi po dobu radioterapie	2000 -2004	81
Předoperační krátká serie radioterapie 15-25 Gy v 5 frakcích bez potenciace chemoterapií	1997-1999	23
Předoperační dlouhá serie radioterapie 45-50 Gy ve 25 frakcích bez potenciace chemoterapií	1998-2003	7
Pooperační radiochemoterapie 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích s konkomitantní chemoterapií 5-FU 200 mg/m ² v kontinuální infuzi po dobu radioterapie	2000-2004	52
Pooperační radioterapie 44-60 Gy ve 22-30 frakcích bez potenciace radioterapií	1997-2003	34
„Sandwich technika“ 15 Gy v 5 frakcích před operací a 44 Gy ve 22 frakcích po operaci	1995-2000	82
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu 45-60 Gy ve 25-30 frakcích (8 pacientů s konkomitantní chemoterapií 5-FU 200 mg/m ² v kontinuální infuzi po dobu radioterapie a 3 pacienti bez potenciace chemoterapií)	1996-2002	11

Tabulka č. 2:

Histologický grading adenokarcinomu (počet pacientů)

Radioterapie	Dobře diferencovaný	Středně diferencovaný	Málo diferencovaný
Předoperační radiochemoterapie	8	56	17
Předoperační krátká serie radioterapie	2	15	6
Předoperační dlouhá serie radioterapie	1	3	3
Pooperační radiochemoterapie	2	33	17
Pooperační radioterapie	3	17	14
„Sandwich technika“ radioterapie	1	54	27
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	1	7	3
Celkem	18 (6,2 %)	185 (63,8 %)	87 (30 %)

Tabulka č. 3:

Anatomická lokalizace spodního okraje nádoru (počet pacientů)

Radioterapie	Dolní rektum (0 až 5 cm)	Střední rektum (výše než 5 až 10 cm)	Horní rektum (výše než 10 cm)
Předoperační radiochemoterapie	21	42	18
Předoperační krátká serie radioterapie	5	13	5
Předoperační dlouhá serie radioterapie	1	6	0
Pooperační radiochemoterapie	21	18	13
Pooperační radioterapie	9	7	18
„Sandwich technika“ radioterapie	23	28	31
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	2	6	3
Celkem	82 (28,3 %)	120 (41,4 %)	88 (30,3 %)

Tabulka č. 4:

Medián předléčebných laboratorních hodnot

Radioterapie	CEA (ug/l)	Hemoglobin (g/l)	Leukocyty (10 ⁹ /l)	Trombocyty (10 ⁹ /l)
Předoperační radiochemoterapie	3,84	137	7,6	248
Předoperační krátká serie radioterapie	9,45	132	8,6	240
Předoperační dlouhá serie radioterapie	14,95	110	7,2	293
Pooperační radiochemoterapie	4,13	125,5	8,8	253,5
Pooperační radioterapie	1,6	123	8,6	297
„Sandwich technika“ radioterapie	3,21	128	8,1	251
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	185,0	121	9,0	275

Tabulka č. 5:
Typ chirurgického výkonu (počet pacientů)

Radioterapie	R0	R1	R2	Resekce se zachováním anu	Amputace rektu	Paliativní chirurgický výkon
Předoperační radiochemoterapie	72 (89%)	2	7	45	29	7
Předoperační krátká serie radioterapie	20 (87%)	2	1	11	11	1
Předoperační dlouhá serie radioterapie	6 (86%)	1	0	3	4	0
Pooperační radiochemoterapie	42 (81%)	3	7	32	13	7
Pooperační radioterapie	29 (85%)	2	3	23	8	3
„Sandwich technika“ radioterapie	68 (83%)	6	8	45	29	8

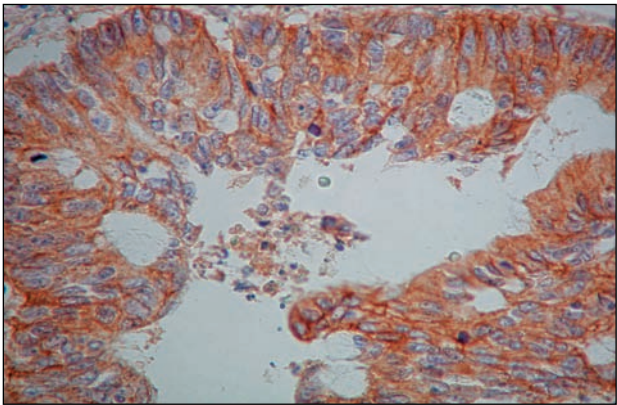
Tabulka č. 6:
Celkové přežití

Léčebná strategie	K 15.12.2005:	Počet	Medián přežití (dny)	Dolní 95% C.L.	Horní 95% C.L.	1-leté přežití	2-leté přežití	3-leté přežití	5-leté přežití
Předoperační radiochemoterapie	Zemřelo	26	1734	1019	1734	96,3%	80,4%	60,0%	---
	Žije	55							
	Celkový počet	81							
Předoperační krátká serie radioterapie	Zemřelo	18	1108	391	1608	73,2%	64,1%	50,3%	27,5%
	Žije	5							
	Celkový počet	23							
Předoperační dlouhá serie radioterapie	Zemřelo	3	1905	1369	1905	100%	85,7%	85,7%	68,6%
	Žije	4							
	Celkový počet	7							
Pooperační radiochemoterapie	Zemřelo	18	1885	1344	1885	92,3%	78,3%	66,7%	58,6%
	Žije	34							
	Celkový počet	52							
Pooperační radioterapie bez potenciace chemoterapií	Zemřelo	15	2494	1452	2494	94,1%	82,4%	76,4%	58,2%
	Žije	19							
	Celkový počet	34							
„Sandwich technika“ radioterapie	Zemřelo	52	1500	1143	2289	93,8%	78,7%	62,2%	45,7%
	Žije	30							
	Celkový počet	82							
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	Zemřelo	11	235	93	588	36,4%	18,2%	---	---
	Žije	0							
	Celkový počet	11							

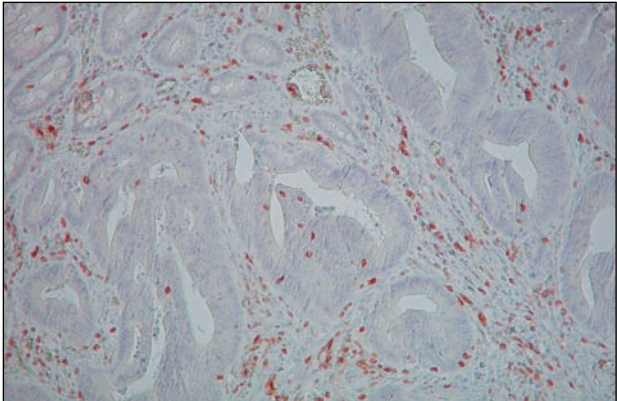
Tabulka č. 7:
Recidivy po radikálním chirurgickém výkonu RO (počet pacientů)

Radioterapie	Počet pacientů po R0 resekci	Počet pacientů bez recidivy	Počet pacientů s lokální recidivou či vzdálenými metastázami	Počet pacientů s lokální recidivou	Počet pacientů se vzdálenými metastázami
Předoperační radiochemoterapie	72	45	27	14	17
Předoperační krátká serie radioterapie	20	15	5	3	2
Předoperační dlouhá serie radioterapie	6	2	4	1	3
Pooperační radiochemoterapie	42	28	14	6	11
Pooperační radioterapie	29	19	10	5	5
„Sandwich technika“ radioterapie	68	43	25	11	16

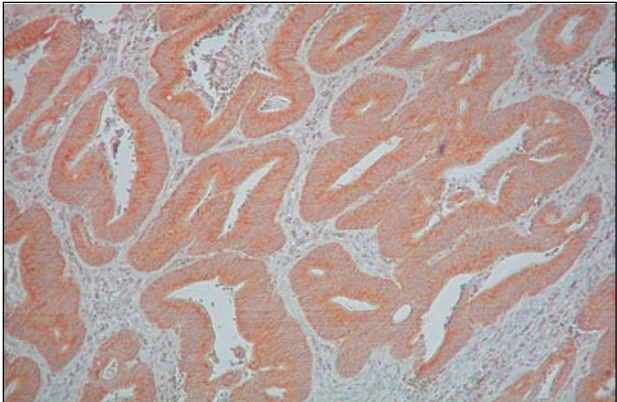
Poznámka: U některých pacientů byla lokální recidiva i vzdálené metastázy.



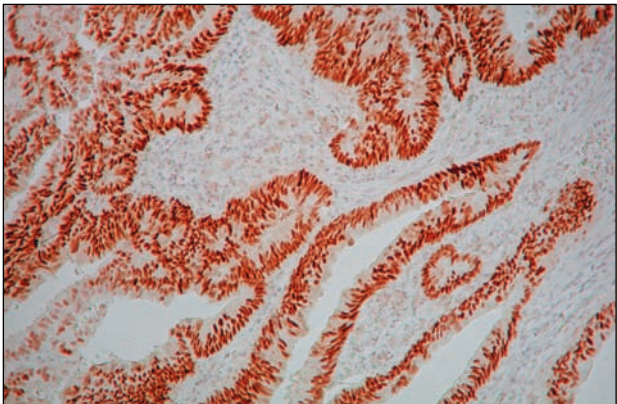
Obrázek 1: Imunohistochemická membranosní a cytoplazmatická pozitivita EGFR, zvětšeno 200x.



Obrázek 2: Imunohistochemická pozitivita tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, zvětšeno 200x.



Obrázek 3: Imunohistochemická pozitivita VEGF, zvětšeno 200x.



Obrázek 4: Imunohistochemická pozitivita onkoproteinu p53, zvětšeno 200x.

Předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie

Od dubna 2000 do března 2004 bylo léčeno předoperační neoadjuvantní radiochemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 81 pacientů: 62 mužů a 19 žen, medián věku činil 64 (41-78) let [4]. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 8 pacientů, středně diferencovaný u 56 pacientů a 17 málo diferencovaný. Klinická TNM klasifikace před předoperační radiochemoterapií: II.stadium 45 (55%) pacientů, III.stadium 31 (38%) pacientů, klinické stadium neznámé minimálně II.stadium 6 (7%) pacientů. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 21 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 42 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 18 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 3.84 (0.95-107.1) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 137 (63-196) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 7.6 (4.1-13.06) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 248 (99-455) $10^9/l$. Předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie sestávala z radioterapie na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou lineárním urychlovačem dávkou 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích, 5 frakcí za týden s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Chirurgický zákrok byl prováděn 4-6 týdnů po ukončení předoperační radiochemoterapie. Po předoperační neoadjuvantní radiochemoterapii byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 72 (89%) pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu u 43 (54%) pacientů a abdominoperineální amputace rekta u 29 (35%) pacientů. Radikální resekce se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji byla provedena u 2 pacientů a paliativní resekce u 7 (9%) pacientů. Patologická TNM klasifikace po předoperační radiochemoterapii: patologická kompletní remise byla verifikována u 7 (9%) pacientů, I.stadium 20 (24%) pacientů, II.stadium 36 (45%) pacientů, III.stadium 12 (15%) pacientů, IV.stadium 6 (7%) pacientů. Downstaging činil 52%. V průběhu předoperační radiochemoterapie byl medián nadiru hemoglobinu 128 (92-171) g/l, medián nadiru leukocytů (1,6-17, 11) $4,7 \cdot 10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 192 (38-293) $10^9/l$. Leukopénie stupně 3 se vyskytla u 2 pacientů, trombocytopenie stupně 3 u 1 pacienta. Průjem stupně 3 byl u 3 pacientů. Jeden pacient nedokončil plánovanou potenciální 5-fluorouracilem pro leukopénii, plánovanou dávku radioterapie dokončil. Ostatní pacienti plánovanou předoperační léčbu dokončili. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 55 pacientů z celkového počtu 81 pacientů. Medián přežití činil 1734 dní (95% CL: 1019-1734 dní). Třileté přežití činilo 60%. Ze 72 pacientů po radikální R0 resekci, bylo 45 pacientů bez recidivy. U 27 (37,5%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 10 lokální recidiva, 13 vzdálené metastázy a 4 lokální recidiva i vzdálené metastázy.

Předoperační krátká serie radioterapie

Od ledna 1997 do listopadu 1999 bylo léčeno předoperační krátkou serií radioterapie pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 23 pacientů: 13 mužů a 10 žen, medián věku činil 69 (34-85) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 2 pacientů, středně diferencovaný u 15 a málo diferencovaný u 6 pacientů. Patologická TNM klasifikace: II.stadium 19 pacientů a III.stadium 4 pacientů. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 5 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 13 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 5 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA činil 9,45 (0,6-41,81) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 132 (83-157) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,6 (4,3-14,3) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 240 (128-401) $10^9/l$. Krátká serie předoperační radioterapie dávkou 15-25 Gy v 5 frakcích byla následovaná operací do 3 dnů od ukončení předoperační radioterapie. Předoperační krátkou serií radioterapie dokončili všichni pacienti. Po předoperační krátké serií radioterapie byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 20 (87%) pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu

u 10 (43,5%) pacientů a abdominoperineální amputace rekta u 10 (43,5%) pacientů. Radikální resekce se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) byla provedena u 1 pacienta, abdominoperineální amputace rekta s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) u 1 pacienta a paliativní resekce u 1 pacienta. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 5 pacientů z celkového počtu 23 pacientů. Medián přežití činil 1108 dní (95% CL: 391-1608 dní). Třileté přežití činilo 50,3%, pětileté přežití 27,5%. Z 20 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 operace bylo 15 (75%) pacientů bez recidivy. U 5 (25%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 3 lokální recidiva a 2 vzdálené metastázy.

Předoperační dlouhá serie radioterapie bez potenciace chemoterapií

Od dubna 1998 do září 2003 bylo léčeno předoperační dlouhou serií radioterapie bez potenciace chemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 7 pacientů: 5 mužů a 2 ženy, medián věku činil 54 (49-87) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 1 pacienta, středně diferencovaný u 3 pacientů a málo diferencovaný u 3 pacientů. Patologická TNM klasifikace: 6 pacientů II.stadium a 1 pacient III.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 1 pacient a střední rektum (5-10 cm) 6 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA činil 14,95 (0,8-28,5) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 110 (107-144) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 7,2 (6,4-15,9) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 293 (242-376) $10^9/l$. Dlouhá serie předoperační radioterapie dávkou 45-50 Gy v 25 frakcích byla následovaná operací 4-6 týdnů po ukončení předoperační radioterapie. Potenciace chemoterapií nebyla podávána zpravidla pro interní komorbiditu. Po předoperační dlouhé serií radioterapie byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 6 pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu u 3 pacientů a abdominoperineální amputace rekta u 3 pacientů. Plánovanou dávku radioterapie dokončili všichni pacienti. V době hodnocení (15.12.2005) žili 4 pacienti z celkového počtu 7 pacientů. Medián přežití činil 1905 dní (95% CL: 1369-1905 dní). Třileté přežití činilo 85,7%, pětileté přežití 68,6%. Ze 7 pacientů, u kterých byla po předoperační dlouhé serií radioterapie provedena radikální R0 resekce byli 3 pacienti bez recidivy. U 4 pacientů došlo k recidivě nádoru: 1 pacient lokální recidiva a 3 pacienti vzdálené metastázy.

Pooperační adjuvantní radiochemoterapie

Od ledna 2000 do března 2004 bylo na našem oddělení léčeno pooperační adjuvantní radiochemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 52 pacientů, z toho 35 mužů a 17 žen, medián věku 63 (29-80) let [5]. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 2 pacientů, středně diferencovaný u 33 pacientů a málo diferencovaný u 17 pacientů. Patologická TNM klasifikace před pooperační radiochemoterapií: 35 (67%) pacientů II.stadium a 17 (33%) pacientů III.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 21 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 18 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 13 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 4,13 (0, 17-916,19) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 125,5 (43-169) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,8 (3,9-24, 3) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 253,5 (149-455) $10^9/l$. Pooperační adjuvantní radiochemoterapie sestávala z radioterapie na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou lineárním urychlovačem dávkou 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích, 5 frakcí za týden s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Pooperační adjuvantní radiochemoterapie následovala po radikální resekci R0 nádoru u 42 (81%) pacientů: po resekci nádoru se zachováním anu u 31 (60%) pacientů a po abdominoperineální amputaci rekta u 11 (21%) pacientů. Po radikální resekci se zachováním anu s mik-

roskopicky pozitivními okraji byla provedena u 1 pacienta, po amputaci rekta s mikroskopicky pozitivními okraji u 2 pacientů a po paliativní resekci u 7 (13%) pacientů. V průběhu pooperační radiochemoterapie byl medián nadiru hemoglobinu 125 (87-159) g/l, medián nadiru leukocytů 4,7 (1,6-14,19) $10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 198 (137-478) $10^9/l$. Leukopenie stupně 3 se vyskytla u 3 pacientů. Průjem stupně 3 se vyskytl u 4 pacientů. Plánovanou pooperační radiochemoterapii nedokončili celkem 5 (9, 5%) pacientů. Jeden pacient nedokončil potenciaci 5-fluorouracilem z důvodu leukopenie, plánovanou dávku radioterapie dokončili. Tři pacienti nedokončili ani plánovanou dávku radioterapie: 1 z důvodu leukopenie a 2 z důvodu průjmu. Jeden pacient odmítl další léčbu. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 34 pacientů z celkového počtu 52 pacientů. Medián přežití činil 1885 dní (95% CL: 1344-1885 dní). Třileté přežití činilo 66,7%, pětileté 58,6%. Ze 42 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 resekce, bylo 28 (67%) pacientů bez recidivy nádoru. U 14 (33%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 3 lokální recidiva, 8 vzdálené metastázy a 3 lokální recidiva i vzdálené metastázy.

Pooperační adjuvantní radioterapie bez potenciace chemoterapií

Od března 1997 do září 2003 bylo na našem oddělení léčeno pooperační adjuvantní radioterapií bez potenciace chemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta, bez přítomnosti vzdálených metastáz 34 pacientů: 16 mužů a 18 žen, medián věku činil 65 (42-80) let [6]. Potenciace chemoterapií nebyla podávána z důvodu interních komorbidit a/nebo nižšího performance status. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Grading byl dobře diferencovaný u 3 pacientů, středně diferencovaný u 17 pacientů a málo diferencovaný u 14 pacientů. Patologická TNM klasifikace před pooperační chemoradioterapií: 23 pacientů II.stadium a 11 pacientů III.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 9 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 7 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 18 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 1,6 (0,01-62,19) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 123 (97-150) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,6 (6,3-24,5) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 297 (126-508) $10^9/l$. Pooperační adjuvantní radioterapie byla aplikována na oblast malé pánve ze 3 nebo 4 polí, dávkou 44-60 Gy ve 22-30 frakcích, 5 frakcí za týden, po 44 Gy zmenšenými poli. Pooperační adjuvantní radioterapie následovala po radikální resekci s mikroskopicky negativními okraji (R0) nádoru u 29 (85%) pacientů [22 (64,5%) pacientů po radikální resekci se zachováním anu a 7 (20,5%) pacientů po abdominoperineální amputaci rekta]. Po radikální resekci se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) byla provedena u 2 (6%) pacientů [1 pacientovi po abdominoperineální amputaci rekta a u 1 pacienta po resekci se zachováním anu]. Po paliativní resekci s makroskopickým residuem nádoru (R2) u 3 (9%) pacientů. Pooperační radioterapie byla dobře tolerována. Nejčastějším vedlejším účinkem byla intestinální toxicita. Průjem stupně 3 se vyskytl u 3 pacientů. Plánovanou dávku radioterapie nedokončili dva pacienti, oba z důvodu průjmu. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 17 pacientů z celkového počtu 34 pacientů. Medián přežití činil 2494 dní (95%CL: 1452-2494 days). Třileté přežití činilo 76,4%, pětileté 58,2%. Z 29 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 resekce, bylo 19 (66%) bez recidivy nádoru. U 10 (34%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 5 lokální recidiva a 5 vzdálené metastázy.

„Sandwich technika“ předoperační a pooperační radioterapie

Od listopadu 1995 do září 2000, bylo léčeno „sandwich technikou“ předoperační a pooperační radioterapie, pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta bez přítomnosti

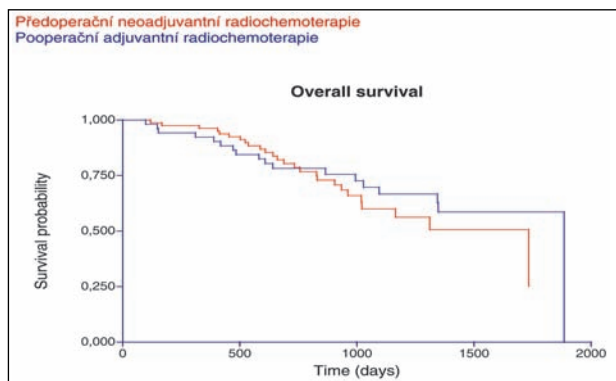
vzdálených metastáz, 82 pacientů: 55 mužů a 27 žen, medián věku činil 64 (30-83) let [7]. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 1 pacienta, středně diferencovaný u 54 pacientů a málo diferencovaný u 27 pacientů. Patologická TNM klasifikace: II.stadium 62 pacientů a III.stadium 19 pacientů. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 23 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 28 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 31 pacientů. Krátká série předoperační radioterapie dávkou 15 Gy v 5 frakcích (3 Gy denně) byla následovaná operací do 3 dnů od ukončení předoperační části radioterapie. Čtyři až pět týdnů po operaci byla zahájena pooperační část radioterapie dávkou 44 Gy ve 22 frakcích (2 Gy denně). Medián předléčebné hodnoty CEA byl 3,21 (0,34-50,32) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 128 (58-165) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,1 (4,7-19,5) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 251 (139-449) $10^9/l$. Předoperační část radioterapie byla dokončena do plánované dávky u všech pacientů. Čtyři pacienti nedokončili plánovanou dávku pooperační části radioterapie z důvodu průjmu. Radikální resekce s mikroskopicky negativními okraji (R0) bylo dosaženo u 68 (83%) pacientů: resekce nádoru se zachováním anu 44 (54%) a abdominoperineální amputace rekta u 24 (29%) pacientů. Resekce s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) u 6 (7%) pacientů a resekce s makroskopickým residuem nádoru (R2) u 8 (10%) pacientů. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 30 pacientů z celkového počtu 82 pacientů. Medián přežití činil 1500 dní (95%CL: 1143-2289 dní). Třileté přežití činilo 62,2%, pětileté přežití 45,7%. Ze 68 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 resekce, bylo 43 (63%) bez recidivy nádoru. U 25 (37%) došlo k recidivě nádoru: 9 lokální recidiva, 14 vzdálené metastázy a 2 lokální recidiva i vzdálené metastázy.

Paliativní radioterapie inoperabilního adenokarcinomu rekta

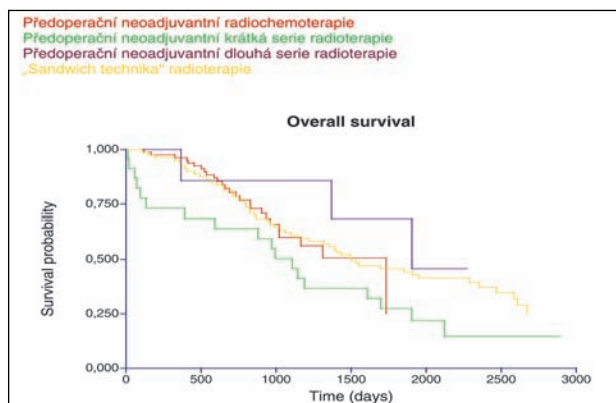
Od prosince 1996 do září 2002 bylo léčeno pro inoperabilní adenokarcinom rekta 11 pacientů: 8 mužů a 3 ženy, medián věku činil 66 (52-76) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom [8]. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 1 pacienta, středně diferencovaný u 7 pacientů a málo diferencovaný u 3 pacientů. TNM klasifikace: 4 pacienti III.stadium a 7 pacientů IV.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 2 pacienti, střední rektum (5-10 cm) 6 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 3 pacienti. Devět pacientů nebylo operováno pro pokročilost nádorového onemocnění, jeden pacient pro kontraindikaci celkové anestezie při interní komorbiditě a jeden pacient odmítl operaci. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 185,0 (7,51-390,5) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 121 (104-151) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 9,0 (4,5-15,9) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 275 (237-481) $10^9/l$. Paliativní radioterapie byla aplikována na oblast malé pánve ze 3 nebo 4 polí, dávkou 45-60 Gy ve 25-30 frakcích, 5 frakcí za týden, po 45 Gy zmenšenými poli. Osmi pacientům byla podávána potenciace konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m² / den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. V průběhu paliativní radioterapie byl medián nadiru hemoglobinu 108 (97-127) g/l, medián nadiru leukocytů 6,6 (1,0-8,4) $10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 238 (76-433) $10^9/l$. Leukopenie stupně 3 se vyskytla u 1 pacienta. Průjem stupně 3 byl u 2 pacientů. Čtyři pacienti nedokončili plánovanou potenciaci 5-fluorouracilem, plánovanou dávku radioterapie dokončili. V době hodnocení (15.12.2005) všichni pacienti zemřeli. Medián přežití činil 235 dní (95%CI: 93-588 dní). Dvoutleté přežití činilo 18,2%.

Imunohistochemické vyšetření epidermálního růstového faktoru, tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a onkoproteinu p53

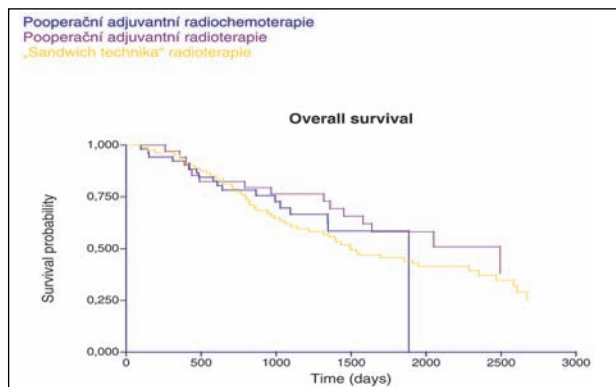
Z prostředků grantu bylo u 75 nemocných hrazeno retrospektivní imunohistochemické vyšetření receptoru pro epidermální růstový faktor, tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a onkoproteinu p53: 13 pacientů léčených předoperační radiochemoterapií (7 pacientů II. stadium a 6 pacientů III. stadium), 41 pacientů léčených pooperační radiochemoterapií (28 pacientů II. stadium a 13 pacientů III. stadium), 19 pacientů léčených pooperační radioterapií bez potenciace chemoterapií (11 pacientů II. stadium a 8 pacientů III. stadium) a 2 pacienti s inoperabilním adenokarcinomem rekta léčených paliativní radiochemoterapií. Jednalo se o 51 mužů a 24 žen, medián věku činil 64 (36-80) let. Histologická vyšetření chirurgického resekátu před zahájením pooperační radiochemoterapie byla prováděna ve Fingerlandově ústavu patologie LF a FN v Hradci Králové. Materiál získaný při operaci byl rutinně fixován v 10 % formalinu, zpracován běžnou parafinovou technikou a barven hematoxylinem-eozinem. Stanoven byl histologický typ nádoru a stupeň jeho diferenciaci. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Grading byl dobře diferencovaný u 6 pacientů, středně diferencovaný u 45 pacientů a málo diferencovaný u 24 pacientů. K průkazu tumor infiltrujících T lymfocytů byla použita protilátka proti antigenu CD3. Expres EGFR, VEGF a onkoproteinu p53 byla hodnocena semikvantitativně. Počet CD3 pozitivních tumor infiltrujících T lymfocytů v nádorové tkáni byl hodnocen kvantitativně (počet lymfocytů na 1 mm² nádoru). Anatomická sublokalizace adenokarcinomu rekta: 25 (33%) nemocných dolní rektum (0-5 cm), 23 (31%) nemocných střední rektum (5-10 cm) a 27 (36%) nemocných horní rektum (výše než 10 cm). Medián předléčebné hodnoty CEA byl 4,22 (0, 17-916,19) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 130,5 (81-174) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,6 (3,88- 24,3) 10⁹/l a medián předléčebné hodnoty trombocytů 265 (126-508) 10⁹/l. Medián nadiru hemoglobinu v průběhu léčby činil 126 (87-154) g/l, medián nadiru leukocytů 4,7 (1,6-14,80) 10⁹/l a medián nadiru trombocytů 200 (87-417) 10⁹/l. Průjem stupně 3 se vyskytl u 3 pacientů. Jeden pacient nedokončil plánovanou potenciaci 5-fluorouracilem pro leukopénii, plánovanou dávku radioterapie dokončil. Tři pacienti nedokončili plánovanou dávku radioterapie z důvodu gastrointestinální toxicity. Jeden pacient po 9 frakcích radiochemoterapie odmítl další léčbu. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 52 pacientů z celkového počtu 75 pacientů. Ze 67 pacientů, u kterých byl proveden radikální chirurgický výkon je 48 (72%) pacientů bez recidivy. U 19 (28%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 8 (12%) lokální recidiva a 11 (16%) vzdálené metastázy. (Graf 1-5)



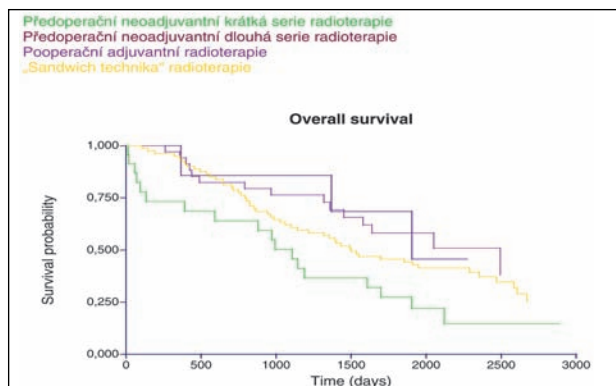
Graf 1: Porovnání křivek celkového přežití neoadjuvantní předoperační a adjuvantní pooperační radiochemoterapie



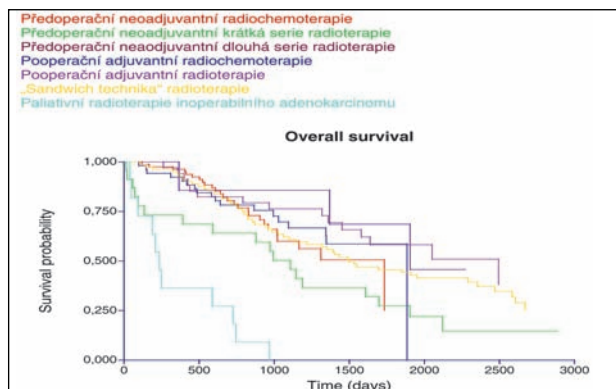
Graf 2: Porovnání křivek celkového přežití různých schémat předoperační neoadjuvantní radioterapie včetně „sandwich techniky“



Graf 3: Porovnání křivek celkového přežití různých schémat pooperační adjuvantní radioterapie včetně „sandwich techniky“



Graf 4: Porovnání křivek celkového přežití různých schémat radioterapie bez potenciace chemoterapií



Graf 5: Porovnání křivek celkového přežití 7 schémat radioterapie u pacientů s adenokarcinomem rekta

Ke statistickému zpracování byl používán program NCSS [Hintze J., 2001, NCSS and PASS, Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, Utah].

Byl spočítán neparametrický korelační koeficient (Spearman rank correlation coefficient) pro kombinace následujících kontinuálních a ordinálních proměnných: procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, tumor infiltrující lymfocyty, procento exprese onkoproteinu p53, hladina CEA před léčbou, hladina hemoglobinu před léčbou, počet leukocytů v periferní krvi před léčbou, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby, nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby, nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby, věk v době diagnózy, histologický grading, výše spodního okraje nádoru od anu v cm, patologické stádium, patologické T-stádium, patologické N-stádium, celková dávka radioterapie v Gy, počet frakcí radioterapie, stupeň akutní gastrointestinální toxicity v průběhu radioterapie, stupeň akutní kožní postradiační reakce. Výsledky v korelační analýze byly považovány za signifikantní na hladině 0,05.

Byly nalezeny následující signifikantní korelace: procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních a stupeň akutní kožní postradiační reakce ($r = 0,2555$; $p = 0,0354$), procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních a hladina CEA před léčbou ($r = 0,2747$; $p = 0,0465$), procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = -0,2559$; $p = 0,0429$), procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních a stupeň akutní kožní postradiační reakce ($r = 0,2862$; $p = 0,0148$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a počet trombocytů v periferní krvi před léčbou ($r = -0,2410$; $p = 0,0494$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = -0,2562$; $p = 0,0427$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a stupeň kožní postradiační reakce ($r = 0,2092$; $p = 0,0778$), procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních a výše spodního okraje nádoru od anu v cm ($r = 0,2530$; $p = 0,0333$), hladina hemoglobinu před léčbou a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = 0,4141$; $p = 0,0014$), počet leukocytů v periferní krvi před léčbou a nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,2781$; $p = 0,0398$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = -0,2665$; $p = 0,0471$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,4734$; $p = 0,0002$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a histologický grading ($r = -0,2759$; $p = 0,0238$), nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,3930$; $p = 0,0016$), nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby a věk v době diagnózy ($r = -0,2423$; $p = 0,0557$), nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby a histologický grading ($r = 0,2562$; $p = 0,0427$), stupeň akutní kožní postradiační reakce a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = 0,4053$; $p = 0,0005$), hladina CEA před léčbou a histologický grading ($r = 0,2759$; $p = 0,0238$), výše spodního okraje nádoru od anu v cm a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = 0,3006$; $p = 0,01031$), pT a hladina hemoglobinu před léčbou ($r = 0,3401$; $p = 0,0049$), pT a počet leukocytů v periferní krvi před léčbou ($r = 0,3131$; $p = 0,0105$), pT a nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,4155$; $p = 0,0009$), celková dávka radioterapie a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,3194$; $p = 0,0107$), celková dávka radioterapie a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = -0,2790$; $p = 0,0176$), počet frakcí radioterapie a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = -0,2980$; $p = 0,0110$).

Byly nalezeny následující korelace, které nebyly signifikantní, ale u kterých byl nalezen trend ($p < 0,10$) k signifikantní korelaci: tumor infiltrující lymfocyty a onkoprotein p53 ($r = 0,1975$; $p = 0,0895$), procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = -0,2427$; $p = 0,0641$), membránový EGFR a histologický grading ($r = 0,2187$; $p = 0,0595$), stupeň membránové positivity EGFR a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = 0,2287$; $p = 0,0713$), stupeň membránové positivity EGFR a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = -0,2359$; $p = 0,0627$), stupeň membránové positivity EGFR a stupeň kožní postradiační reakce ($r = 0,2048$; $p = 0,0844$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a výše spodního okraje nádoru od anu v cm ($r = 0,2192$; $p = 0,0588$), počet leukocytů v periferní krvi před léčbou a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,2509$; $p = 0,0622$), počet leukocytů v periferní krvi před léčbou a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = -0,2115$; $p = 0,0933$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,2536$; $p = 0,0617$), hladina CEA před léčbou a histologický grading ($r = -0,2553$; $p = 0,0650$), nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = 0,2308$; $p = 0,0760$), hladina CEA před léčbou a věk v době diagnózy ($r = -0,2456$; $p = 0,0762$), výše spodního okraje nádoru od anu v cm a stupeň akutní kožní postradiační reakce ($r = 0,2033$; $p = 0,0868$), pT a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = -0,2478$; $p = 0,0522$). Obdobné korelace byly získány i v podskupině pacientů léčebných pooperační adjuvantní radiochemoterapií [9].

Při multivariantní analýze (Coxově regresní analýze) bylo z 10 proměnných (tumor infiltrující lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby, nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby a disease free survival) vyselektováno následujících 6 signifikantních nezávislých prognostických faktorů ve vztahu k celkovému přežití [tab.8]: tumor infiltrující lymfocyty (risk ratio = 0,9971; $p = 0,0055$), stupeň membránové positivity EGFR (risk ratio = 2,9547; $p = 0,0167$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou (risk ratio = 0,9882; $p = 0,0273$), nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby (risk ratio = 0,9375; $p = 0,0381$), nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby (risk ratio = 1,6122; $p = 0,0330$) a disease free survival (risk ratio = 0,9957; $p = 0,0017$).

Při multivariantní analýze (Coxově regresní analýze) vyšel signifikantně z 9 proměnných (tumor infiltrující lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, celková dávka radioterapie a věk v době diagnózy) jako jediný nezávislý prognostický faktor ve vztahu k bezpříznakovému období (disease free survival) věk v době diagnózy (risk ratio = 0,9242; $p = 0,0186$). Ostatní proměnné nebyly signifikantní na hladině 0,05, ale byl prokázán trend ($p < 0,10$) pro procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních (risk ratio = 0,9124; $p = 0,0674$) a procento exprese VEGF (risk ratio = 0,9836; $p = 0,0724$).

Při multivariantní analýze (Coxově regresní analýze) byly z 8 proměnných (tumor infiltrující lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento

nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a celková dávka radioterapie) vyselektovány následující 2 signifikantní nezávislé prognostické faktory ve vztahu k době do lokální recidivy nádoru [tab.9]: tumor infiltrující lymfocyty (risk ratio = 1,0016; p = 0,0277) a procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních (risk ratio = 1,0477; p = 0,0113). Ostatní proměnné nebyly signifikantní na hladině 0,05, ale byl prokázán silný trend (p < 0,10) pro procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních (risk ratio = 0,9590; p = 0,0522). (Tab. 8, 9)

Tabulka č. 8: Multivariantní analýza (Coxova regresní analýza) - signifikantní nezávislé faktory ve vztahu k celkovému přežití, regresivní model vytvořený selekčním algoritmem z 10 proměnných (tumor infiltrující T lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby, nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby a disease free survival

Nezávislý prognostický faktor celkového přežití	Risk ratio	p-value
tumor infiltrující T lymfocyty	0,9971	0,0055
stupeň membránové positivity EGFR	2,9547	0,0167
počet trombocytů v periferní krvi před léčbou	0,9882	0,0273
nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby	0,9375	0,0381
nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby	1,6122	0,0330
disease free survival	0,9957	0,0017

DISKUSE A ZÁVĚR

V rámci této retrospektivní studie nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití [tab.6, grafy 1-5] ani počtu či lokalizaci recidiv [tab.7] při porovnání výsledků krátké předoperační serie radioterapie, dlouhé předoperační serie radioterapie bez potence chemoterapií, předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie, pooperační adjuvantní radiochemoterapie, adjuvantní pooperační radioterapie bez potence chemoterapií a „sandwich techniky“ krátké předoperační radioterapie následované pooperační radioterapií lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. V roce 2000 bylo na našem oddělení ustoupeno od léčby krátkou serií předoperační radioterapie a „sandwich techniky“ radioterapie. Současným standardem léčby lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta na našem odděle

Tabulka č. 9: Multivariantní analýza (Coxova regresní analýza) - signifikantní nezávislé prognostické faktory ve vztahu k době do lokální recidivy nádoru, regresní model vytvořený selekčním algoritmem z 8 proměnných (tumor infiltrující T lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a celková dávka radioterapie)

Nezávislý prognostický faktor doby do lokální recidivy nádoru	Risk ratio	p-value
tumor infiltrující T lymfocyty	1,0016	0,0277
procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních	1,0477	0,0113

ní je předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie dávkou 45 Gy ve 25 frakcích, 5 frakcí za týden, na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou, následně boost 5,4 Gy ve 3 frakcích s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m² / den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Po operaci je v případě pTNM III. stadia a nebo přítomnosti rizikových faktorů pTNM II. stadia podávána adjuvantní chemoterapie. V rámci klinické studie je možné nahradit potenciální radioterapie intravenósní aplikací leukovorinu a 5-fluorouracilu perorální formou chemoterapie [10].

Statisticky významně horší přežití bylo u pacientů, kteří nebyli operováni (z důvodu pokročilosti nádorového onemocnění, kontraindikace celkové anestezie při interní komorbiditě či nesouhlasu pacienta s chirurgickým výkonem) a byli léčení samotnou radioterapií nebo radiochemoterapií bez chirurgického výkonu [tab.6, graf 5].

Výsledky této studie ukazují korelace exprese receptoru pro epidermální růstový faktor, tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, vaskulárním endotelálním růstovým faktorem a onkoproteinem p53 ve vztahu k laboratorním a klinicko-patologickým charakteristikám pacientů ozařovaných pro adenokarcinom rekta, nezávislé prognostické faktory k celkovému přežití, bezpříznakovému období a lokální recidivě.

Poděkování: Studie byla podpořena z prostředků Běhů Terry Foxe.

LITERATURA

1. Vokurka J., Adam Z., Žaloudík J., et al.: Kolorektální karcinom s. 95-110. V: Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. vydání Grada Publishing, a. s. 2004, 684 s.
2. Klener P., Žaloudík J.: Nádory trávicí trubice s. 397-415. V: Klener P.: Klinická onkologie Galén 2002, 686 s.
3. Kocáková I., Soumarová R.: Chemoradioterapie karcinomu konečníku s. 62-72. V: Šlampa P., Soumarová R., Kocáková I.: Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Galén 2005, 167 s.
4. Dvorak J., Voboril R., Hladík P., et al.: Preoperative neoadjuvant radiochemotherapy for rectal adenocarcinoma. Eur J Cancer 2005; Suppl. 693. Abstract.
5. Dvorak J., Petera J., Vesely P., et al.: Adjuvant postoperative radiochemotherapy for rectal adenocarcinoma. Ann Oncol 2005; 16, Suppl. 2, pp. 288-289: 68. Abstract.
6. Dvorak J., Voboril R., Vesely P., et al.: Adjuvant postoperative radiother-

7. Dvorak J., Petera J., Vesely P., et al.: „Sandwich technique“ preoperative and postoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma: a retrospective evaluation of 82 patients treated in 1995-2000. 1. Konference SROBF. Hradec Králové, 25. 2.-26. 2. 2005. Sborník příspěvků, s. 29-33. Abstrakt.
8. Dvorak J., Voboril R., Vesely P., et al.: Palliative radiotherapy for inoperable rectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterol 2005; 52, Suppl 1, A175, T12-P-05. Abstract.
9. Dvořák J., Veselý P., Tomšová M., Melichar B., Petera J., Tyčová V., Nová M.: Expres EGFR a VEGF ve vztahu k toxicitě pooperační adjuvantní radiochemoterapie adenokarcinomu rekta - pilotní studie. 2. Konference SROBF. Hradec Králové, 3. 3.- 4. 3. 2006. Sborník příspěvků s. 224-229. Abstrakt.
10. Kocáková I., Špelda S., Kocák I., et al.: Předoperační chemoradioterapie s kapecitabinem v léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Klin. Onkol. 2003; 16 (2): 60-67.

Došlo: 10. 1. 2006
Přijato: 30. 1. 2006

MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU - PRVNÍ ZKUŠENOSTI

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BREAST - FIRST EXPERIENCES.

SCHNEIDEROVÁ M., BELANOVÁ R., BARTOŇKOVÁ H., OPLETAL P.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO, RADIOLOGICKÉ ODDĚLENÍ

Souhrn

Technika magnetické rezonance prsu (MR mamografie) prodělala v posledních 20 letech obrovský vývoj. Zavedení kontrastních látek, vývoj speciálních mamárních cívek a především vývoj nových MR technik staví MR prsu do role zásadní vyšetřovací modalit v detekci a stadiu karcinomu prsu. Sensitivita vizualizace invazivního karcinomu prsu je udávána až 100%. Následující sdělení se věnuje moderní metodice, základním indikacím a metodice hodnocení MR mamografie. Je doplněno i několik prvních zajímavých případů.

Summary:

During the past two decades, numerous technical developments have dramatically changed the field of breast MRI. With the introduction of contrast agents, advances in surface coil technology, and development of new imaging techniques and protocols, contrast-enhanced magnetic resonance imaging has emerged as a promising modality for detection, diagnosis, and staging of breast cancer. The reported sensitivity of MRI for the visualization of invasive cancer has approached almost 100%. The modern technique, well-defined indications, basic approaches to evaluating breast MRI studies, and several first interesting cases (breast MR studies) are discussed in the following article.

Úvod:

Moderní magnetická rezonance prsu (MR mamografie - MRM) je dnes vždy kontrastní dynamické vyšetření. Postupným vývojem MR technik v posledních 20 letech se z ní stala robustní vyšetřovací technika, jejímž základem jsou T1-3D gradientní dynamické sekvenční s aplikací paramagnetické kontrastní látky (chelát gadolinia, 0,1-0,2 mmol/kg váhy).

Proti klasickým mamodiagnostickým metodám, mamografii (MG) a ultrasonografií (UZ), poskytuje informaci nejen morfologickou (nekontrastní MR obraz), ale i funkční. Tato funkční informace, hodnocení postkontrastního enhancement tkáně se opírá o fenomén neoangiogeneze - i minimální karcinom má proti okolí výrazně vyšší vaskularizaci tvořenou sítí patologických novotvořených cév, větší počet a velikost cév, vyšší permeabilitu, větší intersticiální prostor. To dává předpoklad zobrazit mamograficky, sonograficky a klinicky němé (okultní) léze - tedy ve stadiu, kdy pro malou velikost, charakter růstu nebo růst v denzní tkáni nevyvolají změny v morfologickém obraze mléčné žlázy (MG, UZ, nekontrastní MR obraz). Sensitivita MR v zobrazení invazivního karcinomu prsu je uváděna až 99%.

Vysoká sensitivita je však zatížena zřetelně nižší specificitou, dle zdrojů v širokém rozmezí 40-80%. Nižší specificita vychází z vlastní kontrastní povahy metody - zdrojem falešné pozitivit může být enhancement benigních neproliferativních lézí a především nespecifické fyziologické enhancement mléčné žlázy, kolísající během menstruačního cyklu a závislé na individuální hormonální hladině. Tyto spontánně enhancující léze (UBOs - Unidentified Bright Objects) se objevují nejvíce během 1. a 4. týdne cyklu a u mladých žen pod 35 let věku. Proto prvním a zcela zásadním předpokladem je provedení kontrastní MRM ve 2. týdnu cyklu (6. - 17. den).

Specificitu ale i celkový kredit metody však snižují i nesprávné indikace. MRM nenahrazuje ani mamografii ani sonografii, je vždy doplňující nadřazenou metodou. Až na výjimečné, striktně indikované případy nemá místo v hodnocení povahy nejasných, v MG a UZ detekovatelných lézí - zde je metodou volby core biopsie (pod MG či UZ kontrolou).

Technické provedení:

Podmínkou vyšetření je speciální mamární cívka. Optimální je síla magnetu 1T, lépe 1,5T, dobré softwarové vybavení - pro nové dynamické 3D techniky obecně platí čím větší síla magnetu, čím větší gradienty, tím lépe. Vlastní vyšetření probíhá vleže na břiše, prsy jsou ve svislé poloze upevněny v otvorech mamární cívk. Je tak možno nejlépe eliminovat rušivé artefakty z dýchacích pohybů a zajistit fixní polohu prsů. Pro možnost vyšetření obou prsů současně a možnost stranového srovnání obrazů, je dávána přednost bilaterálním mamárním cívkám. Kromě obecných kontraindikací MR vyšetření (pace-maker, kov v těle, klaustrofobie...) nutno zdůraznit, že kontraindikací je i gravidita a laktace (cheláty gadolinia prochází placentární bariérou). Vyšetření trvá 30 - 40min. Zásadní je schopnost pacientky dodržet fixní polohu - podmínka optimálního vyhodnocení dynamické kontrastní techniky, s nutností srovnat obrazy pre a postkontrastní bod vedle bodu.

Vyšetřovací protokol netvoří jen kontrastní dynamické sekvenční. Jde o robustní techniku (až 2000 obrazů) s cílem postihnout co nejvíce morfologických rysů a změn. Vyšetřovací protokol MOU „Standard-dynamic“ tvoří: T2 STIR axial, T2 TSE coronar, T1 in-phase FLASH 3D sagittal, T1 - 3D spoiled GE axial (1 pre a 6 postkontrastních sekvencí) nebo T1 - 3D spoiled GE PAT2 axial (1 pre a 12 postkontrast). Přístroj Siemens Avanto 1,5T, řezy 1,6mm, bez mezery, isotropaní pixel, matri-

ce 512x400. Automatickou součástí je rozsáhlý postprocessing: subtrahované obrazy z každé postkontrastní sekvence (postkontrast mínus prekontrast), MIP obrazy (maximum intensity projection), tvorba time-to-intensity křivek k hodnocení enhancement. Hodnocení kvantitativní - časné enhancement (do 2. minuty, jako nárůst proti nativnímu obrazu v procentech) a kvalitativní - chování enhancement v dalším čase pomocí time-to-intensity křivek. Sekvence jsou prováděny v různých rovinách. Koronární rovina s výhodou pro zobrazení axilární a parasternální oblasti, axiální rovina (3D dynamické sekvence) výhodné pro dobrou přehlednost retroareolární a prepektorální oblasti a možnost stranového srovnání obou prsů v jednom obraze.

Indikace:

Jednoznačně definované, základní indikace dnes jsou:

A. Bez kontrastní látky:

Implantáty (hodnocení celistvosti, ruptura).

B. Kontrastní vyšetření:

1. Staging před léčbou u diagnózy solitárního karcinomu prsu - stanovení případné multicentricity, multifokality, synchronního bilaterálního karcinomu a změny velikosti nálezu (především u denzní žlázy).
2. Hodnocení po léčbě Ca - pozitivní pooperační okraje, jizva versus recidiva Ca (nejdříve 3 měsíce po operaci!, 12-18 měsíců po RT!).
3. Suspekce Ca v prsu s implantátem.
4. Hodnocení efektu neoadjuvantní chemoterapie.
5. Hledání primárního Tu při diagnóze MTS v axilárních uzlinách a negativním MG a UZ vyšetření.
6. Dispenzarizace vysoce rizikových žen (nosičky mutací genu BRCA1, BRCA2, těžká rodinná zátěž).

Diskuse:

Jedinou indikací pro nekontrastní MRM je hodnocení celistvosti silikonových implantátů. Základem protokolu jsou speciální sekvence s možností specifického potlačení či zvýraznění signálu silikonu spektrální analýzou. Všechny další indikace již vyžadují aplikaci paramagnetické kontrastní látky - i v případě, kdy vyšetřujeme prs s implantáty, ale pro suspekci karcinomu prsu. Na první pohled jednoznačná indikace rozlišení recidivy karcinomu a změn po léčbě, je limitovaná časovým faktorem, kdy změny pooperační (až 3 měsíce) a změny poradiační (až 18 měsíců) mohou výrazně omezit exaktní hodnocení MRM - otázka falešně pozitivního enhancement v rámci reparativních změn. Zde mnohdy úspěšně rozhodne možnost okamžitého provedení core biopsie. Bezvýhradně opodstatněná je indikace hodnocení rozsahu nálezu - jak změny velikosti ložiska karcinomu, tak detekce multifokality, multicentricity a bilaterality nádorového procesu (především lobulární karcinom). Je uváděn 14% (Fischer) až 36% (Frate) výskyt multicentricity u diagnózy původně solitárního ložiska. Frate uvádí celkově změnu operačního managementu (multicentricita, bilaterality, změna velikosti) u původně solitárních lézí 38%.

Sledování efektu neoadjuvantní chemoterapie je možné nejen v morfologickém obraze, nové studie hodnotí a sledují změny enhancement (pokles, změna tvaru křivky) jako prediktoru účinnosti chemoterapie. Zcela zásadní roli hraje MRM v diagnostických algoritmech vysoce rizikových žen (pozitivita BRCA 1/2 mutace). Dnes již poměrně obsáhlé studie ukazují na jednoznačně větší výtěžnost MRM v detekci karcinomu prsu proti MG, především u mladých rizikových žen s denzní žlázou (Kuhl et al Madrid 2004: 529 žen, 43 dx Ca, senzitivita MR+MG+UZ 93%, MG 63%. MARIBS study, UK, ASCO 2005: 838 žen, 35 dg Ca, senzitivita MR+MG 94%, MR 77%, MG 40% - u BRCA1 žen jen 23%!). MRM se stává modalitou vedoucí a rovnocennou s MG a UZ, u mladých žen pak MG zcela nahrazuje jako metoda volby. Zatím nelze očekávat stan-

dardní schopnost MR exaktně zhodnotit MTS postižení axilárních uzlin. Probíhá však vývoj a první studie se specifickými kontrastními látkami (USPIO - Ultra Small Particle Iron Oxid - MTS vyvolá defekt v enhancement uzliny v T2 váženém obraze.)

Hodnocení MR mamografie probíhá jako komplexní morfolo- gicko- dynamická analýza. Během vývoje vedle sebe stály dvě základní školy - evropská s důrazem na dynamické hodnocení enhancement a severoamerická se statickým hodnocením detailní morfologie. Dnes platí konsensus na komplexním hodnocení obou kritérií, většinou na podkladě různých bodových systémů. Prioritní zůstává hodnocení enhancement: kvantitativní se stanovením hodnoty časného enhancement v první či druhé minutě (0-50% nízké, 50-100% střední, nad 100% vysoké) - čím vyšší tím větší suspekce malignity. Zásadní se však ukazuje hodnocení kvality enhancement - jeho chování v dalším čase pomocí time-to- intensity křivek., které přineslo zvýšení specifickosti metody. Rozlišujeme tři základní druhy křivky: 1. kontinuální nárůst (svědčí pro benigní povahu léze), 2. plateau (enhancement kolísá +, - 10% - může být znakem malignity), 3. wash-out fenomén (rychlý pokles enhancement - prioritní známka malignity!). Benigní léze (fibroadenom) může mít stejné nebo i vyšší časné enhancement než karcinom, tvar křivky je však odlišný. Léze se středním nebo nízkým enhancement, ale maligním tvarem křivky (typ 2 a 3) je vždy suspektní z malignity a indikována k biopsii, či časné kontrole. Lobulární karcinom je pro MR mamografii velkou výzvou, jeho obrazu je věnována velká pozornost. Lobulární karcinom má proti duktálnímu karcinomu větší tendenci k multicentricitě a multifokalitě a bilaterality. Je známa mnohdy jeho horší viditelnost (detektabilita) v mamografickém obraze, která je podmíněna charakterem růstu lobulárního karcinomu. Fibroproliferativní, desmoplastická reakce typická pro duktální karcinom zde může být velmi málo vyjádřena. Fibrozní stroma je však hlavním morfologickým podkladem dobré „viditelnosti“ tumoru v mamografickém obraze (jako sytého jádrového stínu tumoru s vyšší denzitou proti okolní žláze). Buňky lobulárního karcinomu se infiltrativně periduktálně a perilobulárně šíří žlázou, kterou využívají pro svůj růst jako jakousi „podpůrnou kostru“. Charakter růstu je přirovnáván k leukemickým infiltrátům. Tumor tak napodobuje strukturu žlázy a při malém podílu nebo absenci fibrózního stromatu je málo denzní a může tak, především v terénu denzní žlázy (Tabár 1, 4 a 5) dlouho unikat pozornosti. I při hmatné, a dokonce poměrně velké lézi, pak může být MG obraz hodnocen jako negativní (i při zpětném hodnocení!). UZ má obvykle větší výtěžnost, diagnostický problém však mohou představovat méně typické obrazy „prstovitých“ infiltrátů šířících se žlázou a napodobujících její strukturu, se smíšenou echogenitou nebo dokonce hyperechogenní (typicky je tumor v UZ obraze hypoechogenní). MR nezávislá na denzitě žlázy má předpoklad vyšší schopnosti zachytu, i zde jsou však určité limitace - enhancement lobulárního karcinomu je variabilnější než u duktálního karcinomu, může se vyskytnout jak netypický (benigní) charakter křivky nebo při zachování maligním charakteru křivky jen střední či dokonce nízké enhancement.

Často diskutovanou otázkou zůstává detekce CIS, především DCIS. Pro primární detekci se MRM nejvíce vysoko senzitivní, především pro low grade DCIS - neexistuje specifické kritérium, tvar křivky. High grade DCIS však ve většině vykazuje zřetelné enhancement (až 100%, Facius ECR 2005), low grade (G1) už jen kolem 70%. Nesmírně cenná je však MRM při hodnocení rozsahu již diagnostikovaného DCIS (mamograficky „němé“ oblasti bez mikrokalcifikací), případně stanovení změny velikosti diagnostikovaného invazivního Ca zobrazením okolní in situ komponenty (EIC - extenzivní intra- duktální komponenta), ukazuje se vysoká shoda rozsahu v MR obraze a dle finální histologie.

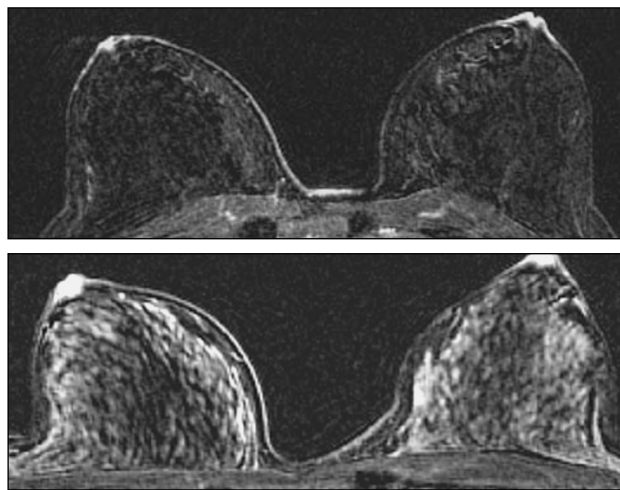
Závěr:

Karcinom prsu je jednou z hlavních diagnóz Masarykova onkologického ústavu. Proto byl v dubnu 2005 instalovaný přístroj magnetické rezonance vybaven bilaterální mamární cívkou a MR mamografií je věnována velká pozornost. Pro zhodnocení výpovědních a prediktivních schopností metody a její optimální zařazení do diagnostického algoritmu bylo vytvořeno několik projektů, které jsou součástí komplexního výzkumného záměru MOU Funkční diagnostika zhoubných nádorů:

1. MR prsu jako doplňující předoperační vyšetření, jeho role v předoperačním managementu karcinomu prsu - schopnost detekce multicentricity, multifokality, bilaterality a změny rozsahu již diagnostikovaného tumoru. 2 Charakteristiky enhancement v MR mamografii - jak fyziologického (změny v průběhu cyklu), tak patologického (neoangiogeneze - typy, vzory

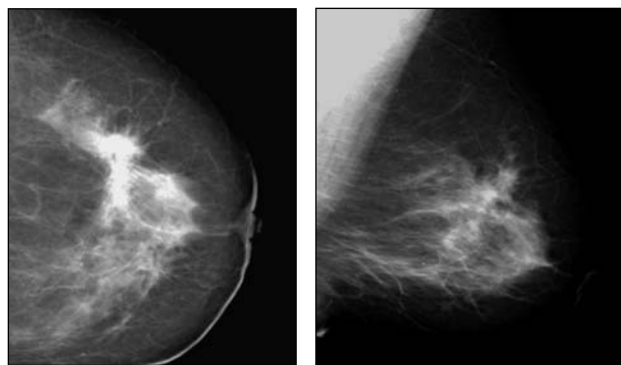
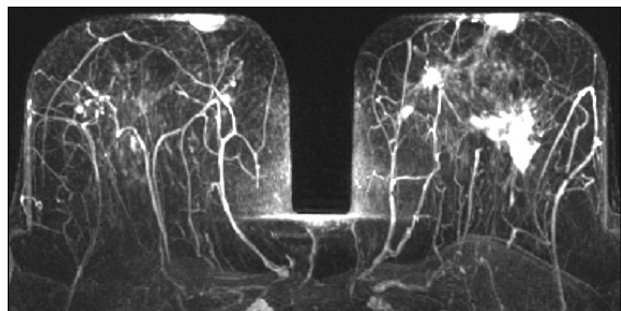
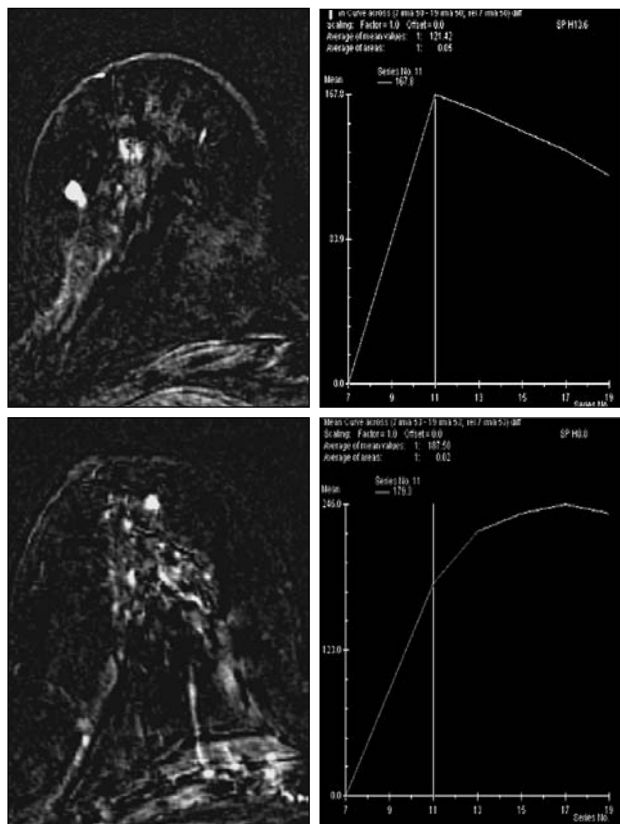
enhancement). 3. MR prsu jako primární vyšetřovací modalita vysoce rizikových žen. - MG má u mladých žen nízkou výpovědní hodnotu, je nutná kombinace metod, jako vedoucí metody se uplatňují MR a UZ. Zhodnocení účinnosti preventivního programu Ca prsu u vysoce rizikových žen při zavedení MR jako primární vyšetřovací modalit - srovnání výtěžnosti jednotlivých modalit (MG, UZ, MR) v detekci Ca (detection rate a PPV).

MR mamografie se stále vyvíjí - nové nadějně techniky slibují další zvýšení specifity, nové kontrastní látky, MRM spektroskopie. Při správné indikaci je silným partnerem klasických mamodiagnostických metod a může výrazně přispět ke zpřesnění diagnostiky a předoperačního managementu karcinomu prsu. Zvláště jsou-li respektovány její limity a plně využity její přednosti.



Obr. 1A, B.

Ukázka rozdílu fyziologického enhancement bohaté, plně zachované fertilní žlázy ve 2. týdnu (obr. 1A) a 4. týdnu cyklu (obr. 1B).



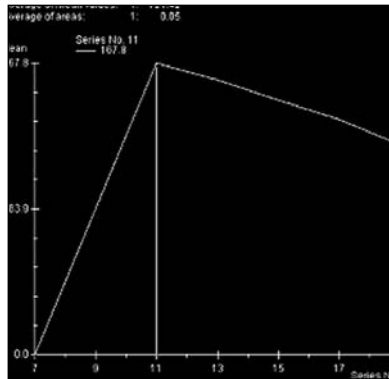
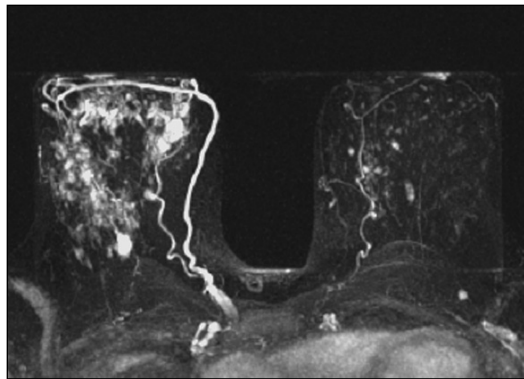
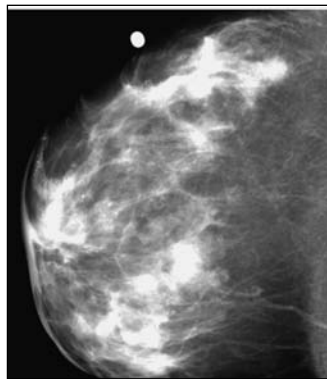
Obr. 2A, B, C.

Z MG a UZ diagnostikováno a histologicky potvrzeno (core biopsie pod UZ) ložisko lobulárního karcinomu v zevním horním kvadrantu (ZHK). Z MG (obr. 2B, C) vysloveno podezření na multicentricitu - jemné breast distortion na ploše 7mm v mediálním horním kvadrantu (MHK) na MLO projekci, nepřesvědčivý korelát na CC projekci, UZ v této oblasti bez jasných známek malignity. MR (obr. 2A) prokazuje v MDK dvě ložiska 15 a 9mm maligního vzhledu (časné vysoké enhancement, maligní typ křivky). Původní ložisko se navíc jeví v MR obraze výrazně větší - 41x31mm proti 22x17mm v MG obraze a 21x17mm v UZ obraze. V případě, že by nešlo o multicentricitu a byl indikován konzervativní operační výkon (parciální ME) je tato informace stěžejní pro správný rozsah operačního výkonu a zajištění „čistých“ operačních okrajů. Větší velikost léze v MR obraze je nejčastěji výrazem zobrazené neinvazivní in situ složky v okolí nádoru (EIC - extenzivní intraduktální komponenta).

Obr. 3A, B, C, D.

MG bez ložiskových změn či jiných známek malignity. V UZ obraze dvě ložiska benigního vzhledu dlouhodobě stacionární, v zevním dolním kvadrantu (ZDK) 7mm a centrálně retroareolárně 6,5mm, zde pro nejasný UZ obraz před 2 roky provedena core biopsie s výsledkem benigního papilomu.

MR obraz - obě ložiska s časným homogenním enhancement. Ložisko retroareolárně (obr. 3C, D) vysoké enhancement s křivkou benigního typu (kontinuální nárůst), obraz kompatibilní s benigním ložiskem (papilom). Ložisko v ZDK (obr. 3A, B) má střední enhancement, křivka však vykazuje maligní tvar (wash-out), vysloveno podezření na malignitu a indikována core biopsie, potvrzen papilární karcinom.



Obr. 4A, B, C.

MG (obr. 4A) - vpravo rozsev maligních mikrokalcifikací komedo typu centrálně retroareolárně na ploše 42x35mm a v zevním horním kvadrantu (ZHK) 45x30mm. Verifikován high-grade DCIS (core biopsie pod STX kontrolou).

MR obraz (obr. 4B) - zřetelná stranová asymetrie enhancement, vpravo celkově nápadně vyšší. Patrné rozsáhlé okrsky vysokého segmentálního enhancement, které i v obou mediálních kvadrantech, tedy mimo rozsev mikrokalcifikací. V mediálním dolním kvadrantu a v rozhraní horních kvadrantů hluboko basálně nápadně až ložiskové léze 10 a 14mm s vysokým časným enhancement a maligním tvarem křivky (wash-out, obr. 4C) - z MR obrazu suspekce na ložiska invazivního karcinomu (v MG a UZ obraze „němé“ - bez mikrokalcifikací, bez ložiskových změn). Finální histologie potvrdila extenzivní DCIS, převážně high- grade, prakticky v celé žláze a drobný invazivní karcinom 5mm v rozhraní horních kvadrantů. I z původního MG obrazu byla vzhledem k výsevu maligních mikrokalcifikací retroareolárně indikována radikální mastektomie. Pokud si však představíme situaci, že by mikrokalcifikace byly jen v ZHK, pak průkaz extenzivního DCIS i mimo mikrokalcifikace (tedy MG „němého“ DCIS) je pro rozsah operačního výkonu zcela zásadní.

Literatura:

1. Baum F., Fischer U. et al, Classification of hypervascularized lesions in CE MR images of the breast. Eur Radiol 2002, 12:1087-1092.
2. Boetes C., Barentsz J.O et al, MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. Radiology 1994, 193:777- 781.
3. Felix R., Heshiti A., Hricak H., Magnevist Monograph, Blackwell Science 2001.
4. Fisher U., Practical MR Mammography, Thieme 2004.
5. Heywang-Kobrunner S.H., Bick U. et al, International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast- enhanced MRI on 519 histopathologically correlated lesions. Eur Radiol 2001, 11:531-546.
6. Heywang-Kobrunner S.H., Viehweg P. et al, Contrast- enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. EJR 1997, 24(2): 94-108.
7. Jacobs M.A., Barker P.B. et al, Benign and Malignant Breast Lesions: Diagnosis with Multiparametric MR Imaging. Radiology 2003, 229:225-232.
8. Kriege M., Brekelmans T.M. et al, Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. NEJM 2004, 351:427-437.
9. Kuhl C., Mielcarek P. et al, Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? Radiology 1999, 211:101-110.
10. Leach M.O., Screening in women et genetic risk of breast cancer: Results of the UK multicentre study of magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray mammography (XRM). ASCO 2005, www.ASCO.org
11. Liu P.F., Debatin J.F. et al, Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. The British J of Rad 1998, 71:501-509.
12. Lucht R., Knopp M., Brix G., Classification of signal time curves from dynamic MR mammography by neural networks. MRI 2001, 19:51-57.
13. Muller-Schimpfle M., Ohmenhauser K. et al, Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. Radiology 1997, 203:145-149.
14. Obenaus S., Schorn C. et al, Contrast-enhanced high in- plane resolution dynamic MRI of the breast: Are there advantages in comparison to standard dynamic MRI? J. of Clin. Imaging 2002, 26:161-165.
15. Orel S., Schnall M., MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of the Breast. Radiology 2001, 220:13-30.
16. Reimer P., Parizel P.M., Stichnoth F.A., Clinical MR Imaging - A practical Approach
17. Sardanelli F., MultiHance for dynamic MR imaging of the breast. Eur Radiol Suppl 2004, 14(7):65-70.
18. Sardanelli F., Giuseppetti G.M. et al, Sensitivity of MR versus mammography for detecting foci of multifocal/multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole breast pathologic examination as a standard of truth. AJR 2004
19. Teifke A., Hlawatsch A. et al, Undetected Malignancies of the Breast: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging at 1.0 T. Radiology 2002, 224(3): 881-888.
20. Teifke A., Lehr H.A. et al, Outcome Analysis and Rational Management of Enhancing Lesions Incidentally Detected on Contrast-Enhanced MRI of the Breast. AJR 2003, 181(3):655- 662.
21. Vomeg T., Teifke A. et al, Combination of low and high resolution sequences in two orientations for dynamic contrast- enhanced MRI of the breast: more than a compromise. Eur Rad 2004, 14:1732-1742.
22. White E., Velentgas P. et al, Variation in Mammographic Breast Density by Time in Menstrual Cycle Among Women Aged 40- 49 Years. J of the NCI 1998, 90(12):906-910.

Došlo: 18. 1. 2006
Přijato: 19. 1. 2006

Zápis z jednání výboru České onkologické společnosti konaného dne 11. 4. 2006 v Novém Jičíně

Přítomni : Vorlíček, Abrahámová, Cwiertka, Fínek, Konopásek, Petera, Příbylová, Stáhalová, Vyzula, Žaloudík

Omluveni : Aschermannová, Eckschlager, Jelínková, Petruželka, Rob, Stankušová

Host: prof. Duda, předseda Sekce onkochirurgie, dr. Novák, místopředseda NOR

Členy výboru přivítali ředitel Komplexního onkologického centra v Novém Jičíně dr. Radina a vedoucí radioterapeutického oddělení dr. Soumarová. Z jejich prezentace vyplynulo, že v oblasti se daří vybudovat souvislou síť onkologických služeb, systém respektování odborných standardů i indikačních komisí, specializované laboratorní provozy a upravují se také vztahy s ostravským onkocentrem. Působností zasahuje KOC Nový Jičín do kraje Moravskoslezského i Zlínského.

1. Předseda prof. Vorlíček informoval o jednání kategorizační komise 10.4.06, kde byla zrušená kategorie X zapracována do kategorie P. Klíčovým krokem nyní zůstává zohlednění integrace onkologické péče do onkocenter ve smlouvách ZP, zejména VZP, neboť je nemyslitelné péči integrovat a soustřeďovat na specializovaná pracoviště bez příslušné úhrady, kterou systém neumí dosud spojit s pacientem a závažností jeho onemocnění.
2. Výbor se usnesl vybavit uznaná onkocentra certifikáty s nápisem „KOC(KOS) XY, pracoviště garantované ČOS ČLS JEP „, jimiž bude o statutu pracovišť informována především veřejnost. O technickém zhotovení certifikátů bude jednat předseda.
3. Prof. Duda, který upozornil na specifika onkochirurgie, která je významnou součástí komplexní onkologické péče. Zhoubné nádory se dosud stále operují ve všech nemocnicích a tento stav není možno v dohledné době radikálně změnit. Situace ve výboru Chirurgické společnosti je příznivá a vstřícná. Chirurgická společnost pracuje na standardech onkochirurgické péče. Do diskuse se zapojil také prof. Žaloudík, požádal o vstřícnost pro další společný postup také výbor ČOS. Oba zástupci Sekce onkochirurgie vidí další cestu zejména ve snaze o pojmenování konzultantů (ordinářů) pro onkochirurgii na všech významnějších chirurgických pracovištích. O tento krok by měla usilovat jak ČCHS, tak i ČOS požadovat tuto informaci o kontaktních osobách na spolupracujících chirurgiích po vedení onkocenter. Teprve v okruhu chirurgických specialistů či garantů je možná dohoda na společném postupu, naplňování standardů či společných klinických studií. Výbor ČOS pokládá za účelné setkání s vedením ČCHS, nejlépe asi na některém zasedání výboru v Praze.
4. Členové výboru zkontrolují zda prezentace onkocenter v okruhu jejich působnosti je umístěna na portálu www.onconet.cz. O totéž výbor žádá všechny vedoucí onkocenter.
5. První schůze Rady onkocenter se koná na XXX.BOD 11.5.2006 v 15, 00 hod. jako součást tématického bloku Onkocentra a onkosít. Z každého onkocentra by se měl zúčastnit vedoucí nebo jím pověřený zástupce, vítání jsou samozřejmě všichni onkologové.
6. V předvečer XXX.BOD 10.5.2006 v 19,00 hod. ve vinárně u Elišky v Brně se koná neformální setkání s hosty z východoevropských států, kteří budou prezentovat své zkušenosti na mezinárodním tématickém bloku BOD

s názvem East European Cancer Plans: Strategies and Solutions. Předseda prof. Vorlíček pozval k účasti všechny členy výboru a vedoucí onkocenter, kteří již budou v předvečer konference v Brně.

7. Slovenská onkologická společnost oznámila změnu sponzora časopisu Klinická onkologie pro distribuci v SR, pravidla dosavadní spolupráce ČOS a SOS s redakcí KO se tedy nemění.
8. doc. Abrahámová informovala, že novým vedoucím KSR-ZIS, které je v rámci MZ zodpovědné za zdravotnické registry, se stal ing. Honzík, který je zároveň ředitelem odboru informatiky. Výbor se shodl, že každého z nových ředitelů je třeba informovat o smyslu a cílech NOR i potřebách onkologů jako producentů i interpretátorů dat. Je pouze otázkou, zda setkání navrhne ještě do června nebo až později po personální stabilizaci MZ.
9. O jednání na schůzi IARC v Lyonu v prosinci 2005 referoval přizvaný dr. Novák. Zdůraznil, že v Evropě začíná pracovat několik plně automatizovaných registrů (Irsko, UK, Itálie) stavěných na několika zdrojových databázích. Problémy s ochranou osobních údajů (jako byly před dvěma lety prezentovány u nás ÚOOÚ) tyto země nevidí. Dr. Novák zdůraznil, že automatizované registry jsou finančně dosti náročné a je třeba nashít se pro tento účel získat také grantové prostředky, nejlépe z EU. Výbor se usnesl o pomoci při hledání kontaktů a způsobů zajištění požádat naše zástupce v EU. Z důvodu nepřipravenosti rozhraní vážně pokrok v problematice elektronické hlášenky, a to i pro plně připravená pilotní onkologická pracoviště. Zejména o této věci je nutno jednat s novým vedoucím KRZIS ing. Honzíkem.
10. prof. Vyzula a prof. Žaloudík referovali o jednání o screeningových programech ČR v pražské pobočce WHO dne 20. 3. 2005, kterou navštívili holandské specialisté a iniciátoři setkání z Institute of Medical Knowledge v Amsterdamu. Je pozitivní, že při tomto Holand'aný indukovaném jednání došlo k další harmonizaci názorů českých odborníků. Z jednání vyplynuly tyto závěry: Mammární screening - běží v ČR organizačně velmi úspěšně a kontrolované, je třeba zvýšit účast žen z dosavadní asi jedné třetiny nejméně na dvojnásobek. Kolorektální screening - je třeba zavést samostatný kód screeningové kolonoskopie, pravidelný audit a je třeba vnímat, že test okultního krvácení má jen omezenou hodnotu, přítomnost nádoru nevylučuje. Trend směřuje k preventivní kolonoskopii, která má nejen hodnotu diagnostickou a terapeutickou (snesení polypu), nýbrž i stratifikační (jsou-li přítomny polypy dysplastického typu apod.) pro stanovení dalších intervalů preventivního vyšetřování. Cervikální screening v ČR je zafixován v podobě, která nezajišťuje dostatečnou efektivitu ani shodu jednotlivých odborných a zájmových skupin. Bylo také zdůrazněno, že objektivním kritériem fungování kteréhokoli screeningu je postupná změna v proporcích klinických stádií ve prospěch časných a následně také pokles úmrtnosti na danou diagnózu. Subjektivní hodnocení stavu screeningových programů mají podstatně nižší hodnotu.
11. Do komise pro vakcinaci žen proti papilomaviru zřizované byly na žádost MZ předsedou prof. Vorlíčkem navrženy doc. Rob a prof. Žaloudík.
12. Komplexní onkologické centrum Zlín požádalo o změnu názvu na Komplexní onkologickou skupinu Zlínsko. Výbor souhlasí se zdůvodněním, že tato změna názvu lépe

- vystihuje tamější uspořádání integrovaných onkologických služeb.
13. Výbor vyslechl informaci o mezinárodní konferenci o screeningových programech v Evropě, která se konala koncem února 2006 v Budapešti. Zástupci mammodiagnostické skupiny tam prezentovali sdělení o stavu.
 14. Prof.Duda vznesl dotaz na fungování nedávno projednané aktivity CEBO, která má podpořit organizaci klinických studií v onkologii. Upozornil, že zájem na spolupráci v klinických studiích mají také onkochirurgové. Doc. Fínek sdělil, že aktivita je otevřená, účastní se na ní především vedoucí onkocenter a není námitek, aby se řízení aktivit CEBO účastnil také zástupce Sekce onkochirurgie.
 15. Doc.Mysliveček, předseda Společnosti nukleární medicíny vznesl písemný dotaz k užitečnosti kódovaných výkonů lymfoscintigrafie a radionavigované detekce. Výbor konstatuje, že oba jmenované výkony mají své indikace, jsou hojně využívány na pracovištích, které se systematicky zabývají problematikou detekce sentinelových uzlin u několika onkologických diagnóz. Podrobné informace

- o indikacích a využívání obou kódovaných výkonů může podat třeba Masarykův onkologický ústav, případně další onkocentra.
16. Výbor vzal na vědomí dopis prof. Kolka ze sekce pneumonologů, kterým upozorňuje, že s integrací onkologické péče do onkocenter musí jít ruku v ruce také financování narůstajícího počtu pacientů. Výbor s názorem samozřejmě souhlasí, problém se týká integrace v celém spektru onkologických oborů a bude dále předmětem jednání s novým vedením VZP. Úsilí o vytváření strukturované sítě specializovaných pracovišť musí být spojeno s adekvátními přesuny financování onkologické péče. Jednání musejí pokračovat až do úspěšného dořešení.
 17. Výbor schválil přijetí nových členů ČOS : Šiková, Sirotek, Eber, Grell, Garajová (Brno).
 18. Příští výbor ČOS se koná 16. 5 .2006 v 10,00 hod. v Ústí nad Labem.

Nezapomínejte na naše www.linkos.cz - každý den něco nového

zprávy

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉ DNE 16. 5. 2006 V ÚSTÍ NAD LABEM

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Eckschlagger, Fínek, Jelínková, Konopásek, Petera, Příbylová, Rob, Stáhalová, Stankušová,

Omluveni: Cwierka, Petrželka, Vyzula, Žaloudík

Hosté: prim. Lysý, přednosta Oddělení radioterapie a onkologie, prim. Nálos, nám.ředitel nemocnice pro LPP

Schůzi zahájil předseda výboru ČOS prof. J. Vorlíček, CSc. a předal slovo hostiteli výboru, panu prim. MUDr. Milanu Lysému, přednostovi Oddělení radioterapie a onkologie Masarykovy nemocnice v Ústí n.Labem.

Prim. MUDr. M. Lysý členy výboru přivítal a svou přednášku, která následovala, věnoval historii ústecké nemocnice a historii a současnosti vlastního oddělení.

Podal přehled činnosti onkologického oddělení, které má 90 lůžek, 4 ambulance, stacionář k aplikaci cytostatik, dále radioterapii (lineární akcelérátor 18 MeV, simulátor, - obojí fy Siemens, kobaltovou bombu Teragam, brachyterapii LDR, plánovací konzoli atd.). Přehled o počtech nejčastěji léčených diagnóz a přehled o každoročně léčených nových případech svědčí o velmi dobré práci oddělení.

O perspektivách Masarykovy nemocnice posléze pohovořil náměstek ředitele nemocnice pro LPP prim. MUDr. Daniel Nálos. Z jeho řeči vyplynulo, že vedení nemocnice si vlastního onkologického oddělení váží a plánuje v budoucnu přestěhování do vlastního areálu nemocnice. Nyní je oddělení vzdáleno od nemocnice cca 1 km. Nemocnice již není řízena MZ ČR ale je pod řízením krajským. Pan náměstek sdělil, že vztah vedení nemocnice k hejtmánovi kraje je vynikající a potřeby nemocnice jsou vcelku dobře chápány.

Prof. MUDr. J. Vorlíček,CSc. pak pokračoval v řízení vlastní schůze kontrolou zápisu z posledního zasedání. Chybí pouze

vytvoření certifikátů pro KOC/KOS, které prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc. stvoří do příště.

Velká část schůze byla věnována postgraduálnímu vzdělávání. V současné době proběhla akreditace pracovišť pro obor klinická onkologie. Prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc. zdůraznil, že akreditace je proces kontinuální a je možno (po splnění daných podmínek), aby žádala pracoviště další, či pracoviště původně odmítnutá.

V podmínkách je zakotvena nutnost akademické hodnosti pro alespoň jednoho školitele na pracovišti. Tuto podmínku členové výboru zcela akceptují. Na druhou stranu jednoznačně a jednohlasně nesouhlasí s podmínkou pětileté praxe pro školitele a to od získání atestace z klinické onkologie. Při splnění této podmínky by bylo čím dále obtížnější získat kvalifikovaného školitele. Získání atestace z klinické onkologie je samozřejmě a tato podmínka je v pořádku.

V akreditačních podmínkách se hovoří o pracovních úvazcích školitelů. Tento aspekt je zcela scestný. Není totiž vůbec jasno k jaké instituci je tento úvazek vztažen, jinými slovy kdo bude vlastně školitele platit.

Při současně daných pravidlech dalšího vzdělávání není vůbec jasné jak budou školenci školeni a jak bude jejich další vzdělávání financováno. Členové výboru jsou přesvědčeni, že příslušné finance by měly jít za školencem a školící pracoviště by mělo být honorováno podle počtu školenců. Nutno se však vyhnout současné praxi známé u frekventantů Ph.D. Tam sice peníze přicházejí za frekventantem, ale v případě jeho neúspěšnosti se finance nekrátí. V případě adeptů klinické onkologie, při neúspěšnosti by měl frekventant alespoň část prostředků na něho vynaložených vrátit.

Členové výboru konstatují, že původní systém docela dobře fungoval bez větších problémů.

Současný systém naproti tomu povede pouze k vymírání klinických onkologů přirozenou cestou. Noví se budou vytvářet jen ztuhla, neboť po předchozí interní praxi bude velmi obtížné získat lékaře ke studiu zcela nového oboru. Současný systém může s jistými výhradami fungovat jen u velkých oborů.

Radioterapie (doc.Petera) chápe tato opatření ve svém oboru jako příznivá, neboť jsou nástrojem redukce malých radio-terapeutických pracovišť a tím vytváření centralizace oboru ve velkých nemocničních celcích.

V pediatrické onkologii (prof. Eckschlager) jsou ekonomické problémy stejné. Vzhledem centralizaci oboru pouze do dvou center, obor personálně určitě neutrpí.

Akreditovaná centra je třeba legislativně ošetřit a velmi dobře upravit jejich vztah k pojišťovnám a k hostitelské organizaci. Další diskuse byla kolem zkoušek z klinické onkologie. Zkušební komise by se měla skládat nejméně ze tří examinátorů, při čemž pouze jeden by byl z pracoviště zkoušeného uchazeče. Postavení současného ILFu není jasné. Musí nepochybně požádat o akreditaci. V budoucnu bude s největší pravděpodobností pověřen vedením doškolovací a atestační agendy.

O současném stavu NOR referovala doc. MUDr. J. Abrahámová, DrSc. V současné době není zcela jasná situace na KSRZIS. Po vyjasnění personálních vztahů (cca po létě) bude předsedkyně rady NOR žádat výbor ČOS o vydatnou morální pomoc při dalším probojovávání elektronické hlášky.

Prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc. informoval o faktické neexistenci kategorizační komise. V současné době jsou veškeré platby za léky v paušálu a je tedy zcela obtížné, ne-li nemožné financovat a pacientům podávat řadu drahých ale indikovaných léků. Novelizovaná vyhláška je velmi nesrozumitelná. V praxi se jedná o velmi zásadní omezení a zhoršení péče o onkologické pacienty.

Členové výboru chápou funkci revizních lékařů v současném systému jako zbytnou. Navíc jejich odborná erudice je u většiny při nejmenším velmi problematická.

Kód „aplikace cytostatika do portu“ byl sice opakovaně na příslušných místech úspěšně projednán, není však dosud proplácen a navíc pojišťovny jej odmítají nasmlouvat (prim. Aschermannová).

Členové výboru dostanou přednášku z BOD, týkající se právní odpovědnosti lékaře v elektronické podobě (prof. Vorlí-

ček). Bude též zaslán zápis o NOP a jeho přidružených programech.

Doc. MUDr. J. Abrahámová, DrSc. oznamuje, že termín onkologických sympozií, konaných každoročně v Policejní akademii se z technických důvodů posouvá na 30. 11. - 1. 12. 2006.

Účetnictví: pokladník doc. MUDr. J. Fínek, Ph.D. a předsedkyně revizní komise prim. MUDr. A. Aschermannová konstatují, že stav účtu na konci fiskálního roku činí 393 019,33 Kč. Členové revizní komise dále konstatují, že veškerá jednání předsedy a místopředsedy ČOS i dalších členů výboru byla v souladu s platnými předpisy.

Prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc. konstatuje, že v ČR existuje 120 lékařských časopisů a žádný pravděpodobně nebude nikdy impaktovaný, přesto se klube na svět nový - Postgraduální onkologie.

Doc. MUDr. J. Petera, Ph.D. navrhuje publikovat v polském časopise Oncology and radiotherapy vydávaném v angličtině, který bojuje o impakt faktor.

Doc. MUDr. J. Petera, Ph.D. informuje o opětovné žádosti prof. Niederle o podporu ve vybudování hadronového centra. Členové výboru jsou v podstatě proti, vzhledem k očekávanému odčerpávání prostředků finančních i personálních na úkor rutinní radioterapie a klinické onkologie.

Na příští schůzi bude referovat MUDr. H. Stankušová, CSc. o využití radioterapie u nás, jak si sama vyžádala.

Nově přijatí členové ČOS:

Lenka Slámová, Beata Benecsiková, Radomír Pilný, Lukáš Pochop, Denis Princ, Miloš Holánek, Jiří Vyskočil, Lenka Kristková, Mária Zvaríková, Dagmar Minaříková, Alexandr Poprach, Lucie Nagyová, Alena Žídková, Jana Plesníková, Tomáš Frgala, (všichni MOU), Jiří Prokop (Ostrava), Veronika Langová (Praha), Petra Kubánková (Benešov), Petra Gar-nolová (Nová Ves pod Pleší), Jana Mikulcová (Břeclav).

Zapsala: doc. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.