

---

# klinická onkologie

---

4/2008

ROČNÍK / VOLUME 21

15. srpna 2008

---

VYDÁVÁ / PUBLISHER  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ  
CZECH MEDICAL ASSOCIATION  
J. E. PURKYNĚ  
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ / PUBLISHING HOUSE  
ApS BRNO, spol. s r. o.  
IČO 00543535  
Božetěchova 2  
612 66 Brno  
e-mail: papezova@aps-brno.cz

REDAKCE / EDITORIAL OFFICE  
Masarykův onkologický ústav Brno  
Žlutý kopec č. 7  
656 53 Brno

Sekretář redakce / Journal coordinator  
Brian Fait  
mobil: 775 368 144  
Přijetí příspěvků:  
e-mail: vukfait@gmail.com  
e-mail: fait.brian@gmail.com

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

Vychází 6krát ročně / Issued six times a year  
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 (print)  
ISSN 1802-5307 (online)

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA  
EXCERPTED IN BIBLIOGRAPHIA  
MEDICA CZECH

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI  
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLEČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK  
ONCOLOGICAL SOCIETIES

---

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA  
MANAGING EDITORS

VEDOUCÍ REDAKTOR  
EDITOR-IN-CHIEF

REJTHAR ALEŠ

VÝKONNÝ REDAKTOR  
DEPUTY EDITOR

FAIT VUK

REDAKTOŘI  
ASSOCIATE EDITORS

ČOUPEK PETR, Brno  
FORETOVÁ LENKA, Brno  
HÁJEK ROMAN, Brno  
KOCÁK IVO, Brno

SVOBODA MAREK, Brno  
VALÍK DALIBOR, Brno  
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno  
ŽALOUDÍK JAN, Brno

---

REDAKČNÍ RADA  
EDITORIAL BOARD

ADAM ZDENĚK, Brno  
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava  
BARTOŠ JIŘÍ, Liberec  
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno  
CWIERTKA KAREL, Olomouc  
JURGA LUDOVIT, Trnava  
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava  
KLENER PAVEL, Praha  
KOVAŘÍK JAN, Brno

KOZA IVAN, Bratislava  
MAYER JIŘÍ, Brno  
MELICHAR BOHUSLAV, Hr. Králové  
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava  
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno  
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha  
VYZULA ROSTISLAV, Brno  
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice

---

ČESTNÍ ČLENOVÉ REDAKČNÍ RADY  
EDITORS EMERITI

BILDER JOSEF, Brno  
ECKARDT SANDOR, Budapešť  
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel  
KOUTECKÝ JOSEF, Praha

MECHL ZDENĚK, Brno  
NĚMEC JAROSLAV, Brno  
PLEŠKO IVAN, Bratislava  
UJHÁZY VILIAM, Bratislava

---

**Vyzvaný článek**

Petráková K., Růžičková J., Fait V. Léčebné postupy u karcinomu prsu .....	131
---	-----

**Přehled**

Nováková V., Laco J. Úloha lidského papillomaviru v karcinogenezi nádorů hlavy a krku .....	141
--	-----

Vícha A., Eckschlager T. Využití MLPA techniky k průkazu genetických změn u neuroblastomu .....	149
--	-----

Růžičková J., Coufal O. Okamžitá rekonstrukce prsu a radioterapie. ....	154
--	-----

Křižalkovičová V., Maisnar V., Pour L., Radocha J., Hájek R. Monoklonálne gamapatie nejasného významu .....	160
--	-----

**Původní práce**

Fridrichová M., Dienstbier Z., Loučka M., Skala E., Blomannová E. Výsledky sledování souboru pacientů léčených pro Hodgkinovu nemoc v letech 1971 až 1996. 2. část: Fertilita po terapii .....	165
---	-----

Gatěk J., Dudešek B., Hnátek L., Vážan P., Čecháček M., Hradská K., Kotoč J., Musil T., Duben J. Lokální recidivy po konzervativních výkonech u karcinomu prsu. ....	169
---	-----

**Informace**

Pokyny pro autory. ....	174
-------------------------	-----

**Aktuality v onkologii**

Sláma O. Kde a jak v České republice umírají onkologičtí pacienti? - Několik poznámek o potřebě a dostupnosti paliativní péče .....	178
---	-----

**Onkologické společnosti**

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 27. 5. 2008 v Liberci .....	180
Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 17. 6. 2008 v Hradci Králové .....	182

**Invited article**

Petráková K., Růžičková J., Fait V. Therapeutic approaches for breast carcinoma. ....	131
--	-----

**Review**

Nováková V., Laco J. Role of human papillomavirus in carcinogenesis of head and neck cancer .....	141
--	-----

Vícha A., Eckschlager T. Utilization of MLPA to detection of genetic changes in neuroblastoma .....	149
--	-----

Růžičková J., Coufal O. Immediate breast reconstruction and radiotherapy. ....	154
---	-----

Křižalkovičová V., Maisnar V., Pour L., Radocha J., Hájek R. Monoclonal gammopathies of undetermined significance .....	160
--	-----

**Original publications**

Fridrichová M., Dienstbier Z., Loučka M., Skala E., Blomannová E. Results of the monitoring the group of patients treated for the Hodgkin disease in the period of 1971 to 1996. ....	165
--	-----

Gatěk J., Dudešek B., Hnátek L., Vážan P., Čecháček M., Hradská K., Kotoč J., Musil T., Duben J. Local Recurrences after Conservative Surgery in Breast Carcinoma. ....	169
--	-----

**Information**

Instructions for authors. ....	176
--------------------------------	-----

Topicalities in oncology. ....	178
--------------------------------	-----

Oncological associations. ....	180
--------------------------------	-----

## LÉČEBNÉ POSTUPY U KARCINOMU PRSU

## THERAPEUTIC APPROACHES FOR BREAST CARCINOMA

PETRÁKOVÁ K., RŮŽIČKOVÁ J., FAIT V.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

### Souhrn

Při stoupající incidenci karcinomu prsu stoupá jeho prevalence. Na tomto příznivém faktu se podílí bezesporu lepší léčebné možnosti. Zavedení taxanů do adjuvantní chemoterapie prodlužuje přežívání pacientek. Největším úspěchem adjuvantní léčby je však zavedení trastuzumabu u pacientek s overexpresí HER2. U postmenopauzálních pacientek jsou přínosem inhibitory aromatázy. Účinnější léčebné možnosti jsou i u metastatického karcinomu prsu. Nové cytostatika a jejich kombinace s trastuzumabem nebo bevacizumabem dosahují lepší léčebné odpovědi a prodlužují přežívání pacientek.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, chemoterapie, radioterapie, antiestrogeny, inhibitory aromatázy, cílená léčba.

### Summary

With increasing incidence of breast cancer its prevalence also increases. Improvement of therapeutic approaches recently introduced led to improved treatment outcomes. The introduction of taxanes into the adjuvant treatment prolongs the overall survival (OS) of the patients. Third generation of aromatase inhibitors appear better than tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal women. New anticancer drugs in combination with bevacizumab and trastuzumab have brought new possibilities in treatment of patients with metastatic breast cancer: their use apparently increases the rate of treatment response and overall survival.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, radiotherapy, antiestrogens, aromatase inhibitors, targeted therapy.

### Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen na celém světě. Podle údajů Globocan bylo v roce 2002 diagnostikováno celkem 1,15 milionu případů karcinomu prsu. Současně se jedná o nádorové onemocnění s nejvyšší prevalencí (4,4 milionu žen). V ČR bylo v roce 2005 hlášeno 5533 nových onemocnění (60,92 / 100 000) u žen a zemřelo 2126 žen v důsledku karcinomu prsu (SVOD nebo UZIS), když incidence karcinomu prsu v posledních letech stoupá, mortalita stagnuje, poslední roky došlo dokonce k mírnému poklesu. Na tomto příznivém faktu se podílí časná diagnostika onemocnění, ale i účinnější adjuvantní léčba léčba metastatického onemocnění.

### Etiologie

Etiopatogeneza karcinomu prsu není zcela jasná. V dnešní době jsou však známé určité rizikové faktory, které zvyšují riziko vzniku této nemoci.

#### Genetické faktory

Přibližně 5-10 procent karcinomů prsu je podmíněno geneticky. Nejčastěji pozorované mutace jsou v oblasti genu BRCA1 a BRCA2. Gen BRCA1 je lokalizován na 17. chromozomu (q12-21) a je spojen až s 85% celoživotním rizikem karcinomu prsu. Gen BRCA2 je lokalizován na 13. chromozomu (q12-13) a je spojen až s 84% celoživotním rizikem vzniku karcinomu prsu. Oba geny jsou autozomálně dominantní s různou penetrací. To znamená, že gen je přenášen oběma pohlavími, ale někteří členové

rodiny přes přítomnost genu onemocní. U syndromu Li-Fraumeni je příčinou mutace tumor-supresorického genu p53, což způsobuje zvýšené riziko onemocnění různými karcinomy, mezi nimi karcinomem prsu.

#### Familiární výskyt karcinomu bez průkazu výše uvedených genů

Rizikovým faktorem je výskyt karcinomu prsu v osobní či rodinné anamnéze (matka, sestra, babička), zejména v případech výskytu nádoru u žen mladších 40 let a bilaterálně, a to bez průkazu výše uvedených genů.

#### Hormonální faktory

Vznik karcinomu prsu může být podmíněn delší expozicí estrogenům. Je to časná menarche, pozdní menopauza, první gravidita po 30. roce života, krátká laktace, dlouhé užívání kombinace estrogenů a gestagenů (v rámci substituční léčby), nuliparita. Orální kontraceptiva se dnes za rizikový faktor nepovažují.

#### Dietní faktory

Alkohol, zvýšený příjem tuku v dětství a dospívání, váhový nárůst spojený s nedostatkem fyzické aktivity rovněž zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu. U postmenopauzálních žen je nadměrná tuková zásoba spojena s vyšší plazmatickou koncentrací estrogenů, neboť ty vznikají mimo jiné v tukové tkáni konverzí z androgenních prekurzorů.

#### Premaligní změny prsu

V mléčné žláze dochází během života k řadě strukturálních poruch, charakterizovaných změnami v zastoupení a struktuře stromatu, myoepiteliálních buněk a vývodové-

ho epitelu. Tyto změny však převážně nemají jednoznačně prokazatelnou kauzální souvislost se vznikem karcinomu, s výjimkou vystupňované proliferace epitelu se strukturnálními a cytologickými atypiami, tzv. atypické duktální a lobulární hyperplazie.

#### **Vlivy zevního prostředí**

Významným rizikem je ionizující záření zvláště před 40. rokem života, například ozařování pro Hodgkinovu chorobu.

#### **Léčba karcinomu prsu**

##### **Chirurgická léčba**

Lokální léčba invazivního karcinomu prsu byla v minulosti doménou chirurgie. Zlepšování znalostí o biologii onemocnění, diagnostika časných stadií nádorů malých rozměrů a důraz kladený na systémovou léčbu vedly k tomu, že operace přestala být jedinou alternativou kurativní léčby, ale stala se součástí komplexní léčby s kurativním cílem.

Současnou chirurgickou terapii lze v zásadě rozdělit na chirurgii samotné mléčné žlázy a na chirurgii lymfatických uzlin, samostatnou problematikou je pak rekonstrukční chirurgie. Samotné výkony v rámci tohoto rozdělení pak velmi často probíhají současně jako jedna operace.

##### **Chirurgie mléčné žlázy**

Mléčnou žlázu lze odstranit kompletně (mastektomie), nebo odstranit pouze její postiženou část s bezpečnostním lemlem (záchovné operace).

Současným standardem je používání záchovných operací v kombinaci s pooperačním ozářením, nicméně existují situace, kdy dnes je vhodnější kompletní odstranění prsu, v první řadě jsou to případy multicentrického výskytu nádoru.

Záchovné operace mohou znamenat jak jednoduché odstranění ložiska s okolím (tumorektomie, lumpektomie), tak sofistikovanější metody s přesunem tkání pro co nejlepší kosmetický efekt, které jsou obecně nazývány onkoplastické výkony.

Kompletní odstranění pak znamená odstranění mléčné žlázy v celém anatomickém rozsahu včetně pectorální fascie, odstranění je obvykle provázeno odstraněním části kožního krytu včetně areolomamilárního komplexu. Kožní kryt však může být ve vhodných případech zachován jak bez (kůži šetřící mastektomie), tak včetně areolomamilárního komplexu (subkutánní mastektomie).

##### **Chirurgie lymfatických uzlin**

Stav lymfatických uzlin včetně minimálního postižení je nejsilnějším prognostickým faktorem u karcinomu prsu a hlavním indikačním kritériem pro systémovou terapii. Chirurgie lymfatických uzlin je tedy u karcinomu prsu především diagnostickou procedurou, její terapeutický efekt je někdy zpochybňován.

Klasickým postupem je kompletní odstranění uzlin v stejnostranné axile (disekce, exenterace axily). Tato operace je standardizována a kromě diagnostického efektu má lokálně sanační účinek. Výkon je nicméně technicky náročnější a především přináší pacientkám nezanedbatelné krátko dlouhodobé obtíže (mezi nejzávažnější patří lymfedém horní končetiny).

Relativně novým a hojně používaným postupem je v sou-

časnosti sentinelová biopsie, při níž je za využití mapování lymfatických uzlin lymfoscintem a případně barvivem nalezena a odstraněna první spádová (strážná) uzlina. Její stav ukazuje s vysokou pravděpodobností na stav dalších uzlin a může být využit pro indikaci systémové terapie. Při negativním nálezu v této uzlině není další výkon v uzlinách nutný, v případě pozitivního nálezu je v současnosti indikováno doplnění disekce axily, tato nutnost je však v současné době částečně zpochybňována.

##### **Rekonstrukční výkony**

Rekonstrukční výkony v oblasti prsu jsou možné vždy, kdy je prs kompletně odstraněno, nebo pokud operace má kosmetické následky, které pacientka chce nechat napravit. Rekonstrukční operace nemají zásadní vliv na prognózu ani průběh onemocnění, mohou však v některých případech mít zásadní vliv na psychiku pacientky, a tedy nemohou být bagatelizovány. Trendem je obecné rozšiřování indikací možností těchto operací a celkový nárůst počtu těchto operací.

##### **Neoadjuvantní léčba**

V roce 2006 se v Briedenkopfu v Německu sešel mezinárodní panel odborníků, který v prosinci 2007 publikoval svá doporučení neoadjuvantní léčby v časopise *Annals of Oncology* (1). Panel definoval tři základní cíle neoadjuvantní léčby:

- 1) redukce mortality v důsledku redukce toxicity léčby,
- 2) zlepšení operačních možností,
- 3) získání časných informací o citlivosti nádoru na danou léčbu a jeho biologických vlastnostech.

Metaanalýza studií, které srovnávají neoadjuvantní chemoterapii s adjuvantní neprokázala rozdíl v parametru přežívání bez známek nemoci (DFS- disease free survival) a v parametru celkové přežívání (OS- overall survival). Pacientky, které dosáhly kompletní patologické remise (pCR), mají signifikantně lepší OS než pacientky, které pCR nedosáhnou. Nejlepším prediktivním markerem odpovědi na chemoterapii je negativita hormonálních receptorů (2). Neoadjuvantní chemoterapií lze u těchto nádorů dosáhnout až 40% pCR. Několik klinických studií prokázalo horší odpověď neoadjuvantní chemoterapie u lobulárního invazivního karcinomu proti non-lobulárním invazivním karcinomům (3). Naopak, lobulární karcinomy jsou citlivější na hormonální léčbu.

Hlavními kandidátkami na neoadjuvantní chemoterapii jsou pacientky, u kterých záchovná operace prsu není možná nebo přinese výsledek, který by nebyl z kosmetického hlediska optimální. Léčba by však měla být doporučena pouze pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď na chemoterapii (nádory s nízkými nebo negativními estrogenovými (ER) a progesteronovými (PR) receptory, s vysokým gradem, non-lobulární invazivní karcinomy, karcinomy s vysokým Ki67, typ luminal B).

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nízkými Ki67, lobulární invazivní karcinom).

Chemoterapie by měla být založena na bázi antracyklinů

a taxanů. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie by měla být ukončena před operací. Optimální doba vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6-9 týdnů po zahájení léčby. Cílem je minimalizace zbytečné toxicity u pacientek, které nemají dostatečnou léčebnou odpověď, t.j. chemoterapií dosáhnou pouze stabilizace onemocnění (SD- stable disease) nebo nemoc progreduje (PD- progressive disease).

Chirurgická léčba karcinomu prsu po neoadjuvantní chemoterapii by se měla řídit stejnými doporučeními, jaké platí pro pacientky bez neoadjuvantní chemoterapie. Vyšetření sentinellové uzliny (SNB) po neoadjuvantní chemoterapii je akceptovatelný postup u pacientek, u kterých nebylo prokázáno postižení axilárních uzlin pomocí klinických vyšetření. Procento falešně negativních SNB (12%) je podle posledně publikovaných výsledků metaanalýzy studií obdobné jako u pacientek bez neoadjuvantní chemoterapie (4). Další akceptovatelnou možností je vyšetření SNB před zahájení neoadjuvantní chemoterapie u pacientek bez postižení axilárních uzlin.

### Adjuvantní léčba

#### Chemoterapie

Karcinom prsu je heterogenní skupina onemocnění, kterou lze klasifikovat podle různé exprese genů. Poslední doporučení adjuvantní léčby u karcinomu prsu byly formulovány na konferenci v St Gallen 2007 (5). Jsou založeny na prognostických faktorech, ke kterým patří věk pacientky, stav axilárních uzlin, velikost nádoru, pozitivita ER a PR, overexprese genu HER2, extenzivní peritumorální vaskulární invaze (tabulka č.1). Navíc je důležité vzít v úvahu předpokládanou odpověď na hormonální léčbu, podle které lze pacientky rozdělit do třech skupin:

- 1) s vysokou pravděpodobností odpovědi (vysoká pozitivita ER a PR ve většině nádorových buněk)
- 2) s částečnou odpovědí (nižší exprese ER a/nebo PR)
- 3) bez odpovědi (negativní ER a PR)

Pravděpodobně nejsložitější rozhodnutí o adjuvantní léčbě je indikace chemoterapie u pacientek ve skupině 1) a 2). Technologie založené na molekulární predikci (OncotypeDX, MammaPrint) nebyly zatím panelem v St Gallen doporučeny do rutinního užití.

Prognostický faktor	Střední riziko		Vysoké riziko	
	N0 a všechna následující kritéria	N0 a aspoň jedno z následujících kritérií	N1-3 a všechna následující kritéria	N1-3 a všechna následující kritéria
N	N0 a všechna následující kritéria	N0 a aspoň jedno z následujících kritérií	N1-3 a všechna následující kritéria	N1-3 a všechna následující kritéria
pT	pT≤2cm	pT>2cm	–	–
Grade	G1	G2-3	–	–
ER, PgR	ER+ a/ anebo PgR+	ER- a PgR-	ER+ a /anebo PgR+	ER- a PgR-
HER2	HER2 -	HER2+	HER2 -	HER2+
věk	≥35 let	věk<35 let	–	–

**Tabulka č. 1.:** Definice rizikových skupin podle závěru konference St. Gallen 2007.

U pacientek skupiny c) panel doporučuje podání adjuvantní chemoterapie, zatímco u skupiny a) adjuvantní hormonální léčbu s přidáním chemoterapie u některých pacientek se středním rizikem a u všech pacientek s vysokým rizikem.

Dlouhodobé výsledky studie NSABP B20 toto doporučení podporují. Premenopauzální postmenopauzální pacientky s negativními axilárními uzlinami byly léčeny tamoxifenem samotným nebo tamoxifenem plus CMF (cyklofosfamid, metotrexat, 5-fluorouracil) nebo tamoxifen plus MF (metotrexat, 5-fluorouracil). Pacientky s vysokou hladinou ER (≥ 50 fmol/mg) měly menší benefit v z přidání chemoterapie k tamoxifenu v parametru přežití bez návratu nemoci (RFS-recurrent free survival) v mediánu sledování 12 let než pacientky s nízkou expresí ER (10-49 fmol/mg) (6).

Klinická studie Intergroup 0100 srovnávala léčbu postmenopauzálních pacientek s pozitivními uzlinami a hormonálními receptory režimem CAF (cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil) plus tamoxifen proti tamoxifenu samotnému. Subanalýza prokázala, že pacientky, které byly léčeny chemoterapií a tamoxifenem konkomitantně, měly signifikantně menší benefit z léčby než pacientky léčené sekvenčně (7). V současnosti je na základě této práce doporučeno sekvenční podávání chemoterapie a hormonální léčby.

Otázky, které byly řešeny v klinických studiích v posledních letech, se týkaly hlavně přínosu taxanu v adjuvanci a sekvence režimů s nezkříženou rezistencí. 7 velkých klinických studií prokázalo přínos léčby taxany v adjuvanci u pacientek s karcinomem prsu. Otázku sekvenční léčby řeší nedávno publikovaná klinická studie NEAT, která prokázala, že epirubicin před CMF režimem je signifikantně účinnější než CMF ve stejné délce trvání léčby (8).

Odpověď na podobnou otázku hledaly studie CAGLB 9344 a NSABP B-28. Studie CALGB 9344 srovnává adjuvantní podání standardní chemoterapie 4 cykly AC (doxorubicin, cyklofosfamid) proti 4 cyklům AC, následně 4 cykly paclitaxelu. Přidání paclitaxelu prokázalo lepší léčebné výsledky v parametru DFS OS. Není však jasné, zda se lepší léčebné výsledky nebyly dosaženy spíše delší chemoterapií. Na základě této studie se užití paclitaxelu v adjuvanci stalo standardním v praxi onkologů USA (9).

Přínos sekvenční podání docetaxelu po antracyklinech zkoumala francouzská studie PACS-01. Srovnává 6 cyklů režimu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) a 3 cykly FEC následně 3 cykly docetaxelu. Na rozdíl od studie CALGB 9344 má stejnou délku chemoterapie v obou větvích. Studie opět prokázala přínos sekvenční léčby taxanem v parametru OS (10). Teorii sekvenčního podání podpořily výsledky studie BIG 02-98, která srovnává léčbu doxorubicinem, následně docetaxelem a CMF proti konkomitantní léčbě doxorubicinem a docetaxelem následně CMF, která prokázala lepší účinnost sekvenčního podání (11).

Dvě studie hledaly otázku na přínos konkomitantní léčby taxanu s antracyklinem ve srovnání se standardní kombinací s antracyklinem. Studie BCIRG 001 prokázala lepší léčebné výsledky kombinací TAC (docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid) proti kombinaci FAC (12) Ke stejným závěrům dospěla klinická studie USO 9735, výsledky které byly prezentovány na konferenci SABCs 2007. Srovnává režim TC (docetaxel, cyklofosfamid) s režimem AC (13). Nebyl zatím prokázán přínos zařazení nových cytostatik

do adjuvantní léčby. Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány negativní výsledky studie tAnGo. Přidání gemcitabinu k paclitaxelu po 4 cyklech AC nebylo přínosné proti paclitaxelu samotnému. (14)

### Hormonální léčba

**Premenopauzální pacientky:** Adjuvantní hormonální léčba redukuje riziko recurence a mortality u premenopauzálních pacientek. Tamoxifen po chemoterapii je účinný nezávisle od věku a menopauzálního stavu. V roce 2007 publikoval Cuzick metaanalýzu klinických studií, které zkoumaly přínos adjuvantní léčby LHRH (luteinising-hormone-releasing hormone) analogy (15). Podle výsledků metaanalýzy adjuvantní léčba LHRH analogy prokázala významné zlepšení v parametru DFS ve srovnání se samotnou adjuvantní chemoterapií bez LHRH analogů. Adjuvantní kombinovaná léčba LHRH analog + tamoxifen po chemoterapii je účinnější než léčba samotnými LHRH analogy, přičemž největší přínos mají ženy mladší 40 let. Samotná adjuvantní léčba LHRH analogy je alternativou chemoterapii CMF u pacientek s nízkým rizikem relapsu.

V současnosti probíhá několik studií, které řeší otázku přínosu inhibitoru aromatázy v léčbě premenopauzálních pacientek v kombinaci s LHRH analogy. Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány překvapivé výsledky studie ABCSG-12, která srovnávala adjuvantní hormonální léčbu LHRH analogy v kombinaci s inhibitorem aromatázy nebo tamoxifenem u premenopauzálních pacientek. Studie neprokázala rozdíl léčebné účinnosti v mediánu sledování 60 měsíců (16).

**Postmenopauzální pacientky:** 5 let adjuvantní léčby tamoxifenem redukuje riziko recurence o 41% a riziko mortality o 34% v mediánu sledování 15 let. Na konferenci SABCS 2007 byly prezentovány předběžné výsledky studie ATLAS, které srovnávají adjuvantní léčbu tamoxifenem v době 5 a 10 let. U pacientek s pozitivními uzlinami redukovala 10-ti letá léčba tamoxifenem riziko recurence o 13% (17). Stejnou otázku řeší studie aTTom, která neprokázala přínos desetileté léčby tamoxifenem proti pětileté. Její předběžné výsledky byly prezentovány na konferenci ASCO 2008 (18).

Inhibitory aromatázy třetí generace byly v klinických studiích srovnávány s tamoxifenem v různém podání. Dvě velké studie (ATAC, BIG-1-98) prokázaly lepší léčebné výsledky iniciálního podání inhibitoru aromatázy proti tamoxifenu v parametru DFS (19, 20). Nebyl prokázán rozdíl v parametru OS. Doba sledování je ale zatím krátká a víme, že přínos adjuvantní hormonální léčby se může projevit až s delší dobou sledování. Tuto teorii podporují posledně publikované výsledky studie ATAC v době sledování 100 měsíců, které potvrdily, že přínos léčby anastrozolem nejenže přetrvává po skončení léčby, ale s časem roste.

Otázkou přínosu léčby inhibitorem aromatázy po dvou až třech letech léčby tamoxifenem v celkové délce trvání hormonální léčby 5 let se zabývaly čtyři velké randomizované studie (IES, ABCSG-8, ARNO-95, ITA). Nevýhodou studií však bylo, že randomizovaly pacientky až po 2 až 3 letech léčby tamoxifenem (kromě ABCSG-8) a vyloučily tedy populaci pacientek s nejvíce agresivními nádory,

kteří relabovaly během prvních 2 až 3 let. Všechny však prokázaly lepší léčebné výsledky u pacientek léčených inhibitorem aromatázy.

Na třetí otázku, zda je přínosná léčba inhibitorem aromatázy po 5 letech léčby tamoxifenem u pacientek, které zůstaly v kompletní remisi, dala odpověď velká randomizovaná studie MA 17. Pacientky, které byly léčeny tzv. prodlouženou adjuvancí letrozolem, měly lepší léčebné výsledky v parametru DFS, podskupina pacientek s pozitivními uzlinami v parametru OS (21).

Na základě těchto výsledků doporučil panel v St. Gallen použití inhibitoru aromatázy jako součást adjuvantní hormonální léčby. Optimální sekvence však zatím není známa.

Tamoxifen je standardní hormonální léčbou karcinomu prsu u mužů. Role inhibitorů aromatázy u nich zatím není jasná.

### Adjuvantní biologická léčba

Úspěch adjuvantní léčby monoklonální protilátkou namířenou proti receptoru HER2 trastuzumabem (Herceptin®) u pacientek s overexpresí HER2 je jeden z nejimpozantnějších v celé historii adjuvantní léčby. Současně otevřel éru cílené léčby v onkologii solidních nádorů. Výsledky čtyř velkých randomizovaných studií (HERA trial, NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006) bezpochyby prokázaly, že přidání trastuzumabu k adjuvantní chemoterapii nebo po skončení chemoterapie v délce trvání jednoho roku významně zlepšuje OS pacientek (22, 23, 24). Redukuje riziko recurence přibližně o polovinu a riziko úmrtí o třetinu. Navíc se jedná o monoklonální protilátku s minimální toxicitou. Na základě těchto faktů se stal trastuzumab součástí všech doporučení adjuvantní léčby pro pacientky s negativními axilárními uzlinami s vysokým rizikem nebo pacientky s pozitivními axilárními uzlinami. Pacientky musí mít současně prokázanou amplifikaci genu HER2 pomocí FISH metody (fluorescence in situ hybridization) anebo overexpresi proteinu HER2 metodou IHC (imuno-histochemicky). FDA (americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv) schválil trastuzumab do adjuvantní léčby v týdenním režimu konkomitantně s adjuvantní chemoterapií paclitaxelem podle výsledků kombinované analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, na rozdíl od evropského úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (EMA), který schválil trastuzumab do adjuvantní léčby po skončení adjuvantní chemoterapie v třítydenním podání. Zatím není jasné, zda je lepší sekvenční podání trastuzumabu nebo konkomitantní a délka jeho podání. Odpověď na otázku by mohla přinést další analýza studie NCCTG N9831, která má větev se sekvenčním konkomitantním podáním trastuzumabu. Studie HERA by měla dát zas odpověď na otázku, zda je přínosnější jednoleté nebo dvouleté podání trastuzumabu.

### Léčba metastatického karcinomu prsu.

Metastatický karcinom prsu je při současných léčebných možnostech inkurabilní onemocnění. Hlavním cílem léčby metastatického karcinomu prsu je prodloužení života. Za poslední desetiletí se přežívání pacientek metastatický karcinomem prsu významně prodloužilo (tabulka č.2). Neméně důležitá je však kontrola symptomů a kvalita života pacien-

tek. Asi u 20% pacientek s časným karcinomem prsu dojde v mediánu 3 roky od operace k disseminaci onemocnění. Většina pacientek má viscerální metastázy (50-60%), které mají horší prognózu, a/nebo kostní metastázy (65-75%).

V letech	Přežívání v měsících	5-leté přežívání v %	Cytostatika užívaná v léčbě
1974-1979	15	10	monoterapie bez antracyklinů
1980-1984	16	14	polychemoterapie bez antracyklinů
1985-1989	21	23	polychemoterapie s antracykliny
1990-1994	27	29	taxany
1995-2000	51	40	vinorelbin, capecitabin, gemcitabin

**Tabulka č. 2.:** Přežívání pacientek od prvního relapsu (Giordano et al.)

Při léčbě je nutné zvažovat účinnost ale toxicitu navrhaného postupu a preferovat přání pacientky. Jedním ze základních kritérií při rozhodování o léčbě je stav hormonálních receptorů nádoru (ER, PR). U pacientek s pozitivními hormonálními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům. Po jejím selhání potom systémová chemoterapie. U pacientek s negativními hormonálními receptory a krátkým intervalem bez známek nemoci (DFI- disease free interval) a tedy agresivním onemocněním se preferuje systémová chemoterapie nebo kombinace chemoterapie a biologické léčby. Agresivita léčby by se měla řídit celkovým stavem pacientky a její komorbiditami.

U všech pacientek s overexpresí HER-2 proteinu nebo amplifikací HER-2 genu by měla být v první linii léčby zvažována léčba mnonoklonální protilátkou trastuzumabem.

### Léčebná strategie

Dvě metaanalýzy klinických studií prokázaly, že kombinovaná chemoterapie dosahuje lepší léčebné výsledky (lepší léčebnou odpověď, delší interval do progresu a hraničně lepší celkové přežívání) než monoterapie, i když za cenu vyšší toxicity (25, 26). Navíc zjistily, že kvalita léčebné odpovědi na první linii chemoterapie u metastatického karcinomu prsu je prediktorem celkového přežívání pacientek nezávisle od další linie léčby. To znamená, že pacientky, které dosáhnou kompletní léčebnou odpověď při první linii chemoterapie, mají šanci na delší přežívání než pacientky, které dosáhnou pouze parciální odpověď nebo u kterých nemoc při léčbě progreduje. Kvalita léčebné odpovědi je kromě zvoleného chemoterapeutického režimu závislá na celkové mase nádorových buněk, která je přítomna v době zahájení systémové chemoterapie. Je potřeba si uvědomit, že všechna cytostatika mají nejvyšší léčebnou odpověď v první linii léčby. V každé další linii jejich účinnost klesá vzhledem ke vzniku rezistence.

Greenberg a spol. prokázali při retrospektivní analýze celkem 1581 pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených v první linii chemoterapií, že pacientky, které měly metastázy pouze v jedné lokalitě, dosáhly kompletní léčebnou odpověď daleko častěji než pacientky, které měly metastázy ve více lokalitách (25% vs 8%). Navíc jedna z pěti pacientek, které dosáhly kompletní léčebnou odpo-

věď, zůstaly v remisi po 5 letech od skončení léčby (27). Oligometastatické onemocnění lze řešit chirurgicky, radioterapií nebo gamma zářením. Pacientky, které jsou v dobrém celkovém stavu, mají delší DFI, menší počet ložisek (méně než 2) a menšího objemu (méně než 3 cm), mají lepší prognózu, stejně tak pacientky léčené následnou chemoterapií.

Na základě biologických parametrů nádoru lze pacientky s metastatickým karcinomem prsu rozdělit na dvě skupiny: pacientky s nízkým rizikem úmrtí a pacientky s vysokým rizikem úmrtí. Pacientky s nízkým rizikem úmrtí mají pozitivní steroidní receptory, HER-2 overexpresi, delší DFI a limitované metastatické onemocnění; pacientky s vyšším rizikem mají negativní steroidní receptory, kratší DFI a extenzivní metastatické onemocnění.

### Chemoterapie

#### První linie chemoterapie

Antracykliny a taxany prokázaly nejlepší léčebné výsledky v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Vzhledem k tomu patří k nejvíce používaným cytostatikům jak v monoterapii tak v kombinaci. U pacientek, které nebyly léčené antracykliny v adjuvanci, by měla být zvažována léčba v kombinaci s doxorubicinem nebo epirubicinem. U pacientek, které byly léčené antracykliny v adjuvanci, lze návrat k antracyklinům zvažovat s odstupem 12 měsíců od léčby. Je však nutné respektovat kumulativní dávku antracyklinů (450-550 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu, 800-1000 mg/m<sup>2</sup> epirubicinu), po překročení které dochází k výraznému nárůstu kardiotoxicity (28, 29).

#### Chemoterapie po selhání antracyklinů

Řada klinických studií prokázala účinnost taxanů po selhání léčby antracykliny. Paclitaxel je užíván v dávce 135-225 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu, přičemž toxicita se s dávkou zvyšuje. Klinické studie předpokládají lepší léčebný efekt paclitaxelu v týdenním podání v dávce 80-100 mg/m<sup>2</sup> než v třítydenním podání (40% vs 28%, doba do progresu 9 měsíců vs 5 měsíců), nižší hematologickou toxicitu, ale vyšší neurotoxicitu. Docetaxel je standardně v monoterapii podáván v dávce 60-100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu. U docetaxelu se naopak preferuje třítydenní podání vzhledem k nižší toxicitě proti týdennímu podání a stejnému léčebnému efektu (léčebná odpověď 42% vs 36%; doba do progresu 5,6 vs 5,2 měsíce).

Dvě klinické studie třetí fáze prokázaly signifikantně lepší výsledky kombinace taxanů ve srovnání s monoterapií v parametru celkového přežívání, doby do progresu a léčebné odpovědi u pacientek předléčených antracykliny. První studie srovnávala kombinaci docetaxelu s capecitabinem proti monoterapii docetaxelem (léčebná odpověď 42% vs 30%; celkové přežívání 11,5 vs 14,5 měsíce) druhá kombinaci paclitaxelu s gemcitabinem proti paclitaxelu v monoterapii (léčebná odpověď 40,8% vs 22,1%, celkové přežívání 18,5 vs 15,8 měsíce) (30). Nebyl nalezen rozdíl v léčebné odpovědi mezi kombinací docetaxel a capecitabin vs docetaxel a gemcitabin (léčebná odpověď 32% v obou ramenech; doba do progresu 35 týdnů v obou ramenech) (31). V tabulce č.3 jsou shrnuty všechny chemoterapeutické režimy, které prokázaly benefit v parametru OS.

autor	Režim	n	přežívání (més.)	hodnota p
Ravdin et al. Jones et al.	docetaxel vs paklitaxel	449	15, 4 vs 12, 7	0. 03
Nabholtz et al.	docetaxel vs mitoc/vinblastin	392	11, 4 vs 8, 7	0. 0097
Jones et al.	vinorelbin vs melphalan	183	35 týdnů vs 31 týdnů	0. 034
Stewart et al.	FAC vs CMF□	249	15, 2 vs 10, 9	0. 003
Jassem et al.	doxorubicin/paclitaxel vs FAC□	267	23, 3 vs 18, 3	0. 013
Bontenbal et al.	doxorubicin/docetaxel vs FAC	216	22, 6 vs 16, 1	0. 02
O'Shaughnesy et al.	docetaxel/capecitabin vs docetaxel	511	15, 5 vs 11, 5	0. 0126
Slamon et al.	trastuzumab/chemo vs chemo	469	25, 1 vs 20, 3	0. 01
Extra et al.	docetaxel/trastuzumab vs docetaxel	188	24, 1 vs 13, 2	0. 001
Albain et al.	paclitaxel/gemcitabin vs paclitaxel	529	18, 5 vs 15, 8	0,019

□FAC- fluorouracil, doxorubicin, cyclofosfamid

□CMF – cyclofosfamid, metotrexat, fluorouracil

**Tabulka č. 3.:** Chemoterapeutické režimy zlepšující celkové přežívání pacientek.

### Chemoterapie po selhání taxánů

U pacientek předléčených antracykliny a taxany je potřeba při další léčbě zvažovat hlavně kvalitu života. Několik klinických studií druhé a třetí fáze prokázalo účinnost gemcitabinu, capecitabinu, vinorelbinu a lipozomálního doxorubicinu u pacientek předléčených taxany a antracykliny. Lze je použít v monoterapii nebo kombinacích. Přínosem jsou hlavně u pacientek s chemosenzitivním onemocněním.

Optimální délka trvání léčby metastatického karcinomu prsu není jasná. Při zvažování pokračování v léčbě nebo jejím ukončení je potřeba zvažovat dosaženou léčebnou odpověď, toxicitu léčby a preference pacientky.

Optimální délka trvání chemoterapie není jasná. Je nutné zvážit efekt léčby, její nežádoucí účinky a preference pacientky. Indikace hormonální léčby u pacientek s pozitivními hormonálními receptory jako udržovací léčba po skončení chemoterapie je běžnou praxí.

### Biologická léčba

#### Trastuzumab (Herceptin®)

Přibližně u 20 % karcinomů prsu lze prokázat overexpresi HER-2 proteinu nebo amplifikaci HER-2 genu. Jedná se o nádory s agresivnějším chováním a horší odpovědí k chemoterapii. V současné době je k léčbě těchto karcinomů prsu schválena monoklonální protilátka trastuzumab, která v klinických studiích III. fáze prokázala signifikantní zlepšení celkové léčebné odpovědi, doby do progresu celkového přežívání pacientek bez zvýšení toxicity. Jedinou vážnější toxicitou trastuzumabu je málo frekventní kardiotoxicita (2,7% v adjuvantních studiích). Trastuzumab byl srovnáván v první linii léčby metastatického onemocnění v kombinaci s paclitaxelem, docetaxelem vinorelbinem (32, 33, 34). Pacientky léčené kombinací s trastuzumabem měly více než dvojnásobnou léčebnou odpověď a signifikantně delší přežívání. Kombinované režimy dvou cytostatik s trastuzumabem prokázaly lepší léčebný výsledky za cenu větší toxicity (35). V klinické praxi se však většinou používá kombinace jednoho cytostatika s trastuzumabem.

Je možné použít kombinaci trastuzumabu s inhibitorem aromátázy u pacientek s overexpresí HER2 a současně pozitivitou hormonálních receptorů. V klinické studii přidání trastuzumabu k hormonoterapii (letrozolu) proti hormonoterapii samotné zdvojnásobilo léčebnou odpověď a prodloužilo dobu do progresu. i když rozdíl nebyly tak signifikantní jako při kombinaci s cytostatiky (doba do progresu 2,4 vs 4,2 měsíce; celkové přežívání 23,9 vs 28,3 měsíce). Pacientky se doporučuje léčit kombinací chemoterapie a trastuzumabu do dosažení nejlepší léčebné odpovědi nebo toxicity chemoterapie a následně pokračovat v léčbě pouze trastuzumabem do progresu onemocnění.

#### Bevacizumab (Avastin®)

Další pokrok do léčby nádorových onemocnění přinášejí léky zaměřené nikoli na nádorovou buňku, ale na cévní síť nádoru. Průkopníkem a nejlépe prostudovaným lékem s antiangiogenními účinky je nesporně bevacizumab, protilátka proti růstovému faktoru cévního endotelu.

Bevacizumab (Avastin®) je schválen pro první linii léčby metastatického karcinomu prsu v kombinaci s paclitaxelem. Podkladem pro registraci byly výsledky studie fáze III E2100, která porovnávala paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup> den 1, 8, 15 každé 4 týdny) s kombinací paclitaxel (ve stejném režimu) plus bevacizumab 10 mg/kg každé 2 týdny. Přidání bevacizumabu k paclitaxelu u pacientek s metastatickým karcinomem prsu bez overexpresi HER-2 v první linii zdvojnásobilo léčebnou odpověď a dobu do progresu onemocnění (16,4% vs 36,2%; 6,7 vs 13,3 týdne). Nebyl rozdíl v celkovém přežívání pacientek mezi léčebnými větvemi, četnost jednoletého přežití však byla u pacientek léčených bevacizumabem signifikantně vyšší (72,8% vs 82,3). Nejčastějším nežádoucím účinkem bevacizumabu pozorovaným ve studiích je hypertenze, méně častým potom tromboembolie (36).

Na konferenci ASCO 2008 byly prezentovány první výsledky studie AVADO. Studie srovnává léčbu docetaxelem v monoterapii proti docetaxelu v kombinaci s bevacizumabem a to buď v dávkování 7,5 mg/kg každé 3 týdny nebo 15 mg/kg každé 3 týdny v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Přidání bevacizumabu k docetaxelu zvýšilo četnost léčebných odpovědí (44% vs 55% vs 63%) a signifikantní prodloužení doby do progresu. Ve studii nebyla pozorována vyšší toxicita u pacientek léčených vyšší dávkou bevacizumabu proti nižší dávce. AVADO je druhá klinická studie, která prokázala přínos léčby bevacizumabem u metastatického karcinomu prsu (37).

Kombinace cytostatické léčby s bevacizumabem lze zvažovat u všech pacientek bez overexpresi HER-2.

#### Hormonální léčba.

Přibližně 60% pacientek metastatickým karcinomem prsu, kterých nádor má oba hormonální receptory pozitivní odpověď na hormonální léčbu v první linii. Vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům by měla být nabídnuta pacientkám, u kterých lze očekávat odpověď, v první linii léčby. Jedná se hlavně o pacientky s delším obdobím bez známek nemoci (>2 roky), bez viscerálních metastáz nebo s minimálním viscerálním postižením, s pomalou progresí nádoru a s minimálními symptomy nemoci.

#### Postmenopauzální pacientky.

Dvě velké klinické studie III. fáze srovnávaly tamoxifen



v první linii léčby metastatického karcinomu prsu s anastrozolem. Anastrozol byl nejméně stejně účinný jak tamoxifen, měl však lepší profil toxicity (38, 39). Klinická studie srovnávající letrozol proti tamoxifenu prokázala lepší účinnost letrozolu v parametru léčebné odpovědi a doby do progresu ve všech podskupinách pacientek, navíc měl letrozol lepší profil toxicity. Fulvestrant ve srovnání s tamoxifinem v první linii léčby nepotvrdil lepší léčebné výsledky (40).

Na základě výsledků těchto studií je u postmenopauzálních pacientek doporučen do první linie léčby inhibitory aromatazy třetí generace. Doporučení však zohledňuje hlavně jejich lepší toleranci. Tamoxifen však zůstává akceptovatelnou možností. Po selhání léčby tamoxifinem je doporučen inhibitor aromatazy nebo fulvestrant (41).

### **Premenopauzální pacientky.**

V první linii hormonální léčby u premenopauzálních pacientek je akceptovatelný tamoxifen, ovariální ablace nebo kombinace obou. Metaanalýzy klinických studií srovnávajících léčbu ovariální ablací (LHRH analogy) proti kombinaci s tamoxifinem prokázala lepší léčebný efekt kombinace ve všech sledovaných parametrech (OS, PFS a RR) (42).

Pro použití kombinace LHRH analogů s inhibitorem aromatazy není v současnosti dost údajů. Lze je použít pouze u pacientek, kde je kontraindikace k tamoxifenu. To stejně platí pro použití fulvestrantu u premenopauzálních pacientek.

### **Radioterapie**

#### **Současná strategie léčby**

Radioterapie je nedílnou součástí multimodální terapie karcinomu prsu. V současné době je přípustné k ozařování pacientek s karcinomem prsu, léčených s kurativním záměrem, používat pouze megavoltážní zdroje ionizujícího záření (lineární urychlovače, podmíněně kobaltové ozařovače). Pracoviště provádějící léčbu zářením musí být adekvátně vybaveno po technické a personální stránce. V léčebné strategii karcinomu prsu je radioterapie nejčastěji zařazována jako léčba adjuvantní, méně často jako kurativní. Neoadjuvantní radioterapie v pravém slova smyslu (dříve tzv. předozáření) se již v dnešní době nepoužívá. Radioterapie je indikována rovněž poměrně často u žen s metastatickým karcinomem prsu nádory jako léčba paliativní.

#### **Adjuvantní radioterapie**

U pacientek po konzervativním prsu zachovávajícím výkonu je indikována adjuvantní radioterapie vždy, u žen po totální mastektomii závisí indikace radioterapie na přítomnosti rizikových faktorů. Adjuvantní radioterapie snižuje riziko lokální recidivy o dvě třetiny, u některých skupin pacientek byl prokázán statisticky významný vliv na celkové přežití (43).

#### **Stav po konzervativní (prsu zachovávající) operaci**

Při indikaci adjuvantní radioterapie u DCIS je možno vycházet z modifikovaného Van Nuysova prognostického indexu (VNPI), který kombinuje nezávislé prediktory lokální recidivy. Adjuvantní radioterapie je vhodná pro pacientky středního rizika (VNPI = 6, 7, 8, 9).

U klinického stadia I a II bez postižení axilárních uzlin je

indikováno ozáření celého prsu spolu s cíleným ozářením lůžka tumoru (boost). Na oblast prsu se aplikuje dávka 50 Gy, standardní frakcionací 5x2,0 Gy / týden. Cíleným ozářením na oblast lůžka tumoru (boost) doplňujeme dalších 10-20 Gy, 5x2,0 Gy / týden. Dávka boostu závisí na přítomnosti rizikových faktorů lokální recidivy (stav okrajů, lymfangioinvasze, věk pod 40 let), většinou se nyní doporučuje 16 Gy, při pozitivních okrajích až 20 Gy. Klasická technika pro ozáření prsu jsou dvě tangenciální fotonová pole. Cílené ozáření lůžka může být provedeno pomocí přímého elektronového svazku, fotonových polí nebo může být aplikován intersticiální brachyterapeutický boost.

Axilární disekce musí obsahovat odstranění uzlin I. a II. etáže, dle TNM klasifikace minimálně 10 vyšetřených uzlin. Dle doporučení NCCN není po provedené kompletní disekci axily indikována radioterapie axily ani v případě více jak čtyř pozitivních uzlin nebo při extrakapsulárním šíření. Toto doporučení vychází z faktu, že pravděpodobnost relapsu v axile po provedené disekci je velmi nízká a proto axilu I. a II. etáže dnes již adjuvantně neozářujeme (44). Teoreticky tak můžeme očekávat snížení rizika vzniku lymfedému.

Klasickou indikací k ozáření uzlinové oblasti zůstávají případy  $\geq 4$  pozitivních uzlin, kdy se ozařuje axila III. etáže, podklíčkové a nadklíčkové uzliny. Ozařování lymfatické oblasti v případě positivity 1 - 3 uzlin je v poslední době předmětem diskusí a názory na tuto indikaci se poněkud různí. U těchto pacientek se přikláníme k ozáření lymfatické oblasti v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů jako je lymfangioinvasze, extrakapsulární šíření tumoru, věk  $< 40$  let, G3 (45).

Ozáření vnitřních mamárních uzlin je stále kontroverzní, ke zvažování je ozáření těchto uzlin v případě evidentního postižení, pozitivní SNB v této oblasti či lokalizaci primárního tumoru v mediálních kvadrantech.

Adjuvantní radioterapii prsu možno individuálně vynechat u pacientek starších 70 let, s příznivými prognostickými faktory (T1 tumor, pozitivní estrogenové receptory, negativní okraje), u nichž je plánována adjuvantní hormonální terapie. Přihlíží se na celkový stav pacientky a přidružené choroby. Dvě randomizované studie srovnávaly skupinu žen, která dostávala tamoxifen a byla adjuvantně ozařována, se skupinou, která dostávala pouze tamoxifen. Nebyl prokázán žádný rozdíl v celkovém přežití, přežití bez příznaků choroby či potřebě mastektomie (46, 47).

#### **Stav po radikální mastektomii s disekcí axily**

Indikační kritéria pro adjuvantní radioterapii u žen po totální mastektomii se v posledních letech poněkud rozšířily. Adjuvantní radioterapie snižuje riziko lokální recidivy po mastektomii přibližně o dvě třetiny (48, 49, 50, 51, 52). Lokální recidiva po mastektomii se nejčastěji objevuje v oblasti hrudní stěny (50%), proto hrudní stěnu ozařujeme ve všech případech, kdy je přítomna jakákoliv indikace k adjuvantní radioterapii. Druhým nejčastějším místem relapsu (33%) je nadklíčková a podklíčková oblast (III. etáž axily). Riziko recidivy v axile je velmi nízké, pokud byla kompletně disekována (0-3%) (44). Pokud je provedena kompletní disekce axily (I., II. etáž), není doporučována radioterapie na oblast celé axily. Cílový objem po mastektomii zahrnuje hrudní stěnu, supraklavikulární, infraklavikulární

kulární oblast a apex axily. Indikace radioterapie po totální mastektomii vychází z přítomnosti rizikových faktorů (53).

Od devadesátých let minulého století začínají být publikovány výsledky randomizovaných studií, které srovnávaly systémovou chemoterapii samotnou a systémovou chemoterapii s radioterapií. Tři z nich (Danish Breast Cancer Group trials 82b a 82c a British Columbia trial) a další dvě metaanalýzy prokázaly u pacientek s pozitivními uzlinami statisticky významný vliv radioterapie na prodloužení specifického a celkového přežití (48, 49, 50, 51, 52). Závěry těchto studií byly shrnuty v ASCO doporučeních v roce 2001 (54).

Obligátní indikací k ozáření hrudní stěny a nadklíčku je postižení čtyř a více axilárních uzlin. Na základě výsledků studií, které prokázaly přínos radioterapie v bezpříznakovém celkovém přežívání u všech pacientek s pozitivními uzlinami, je nyní doporučováno důrazně uvažovat o ozáření hrudní stěny a nadklíčku v případě pozitivity 1-3 uzlin (53). Přesnější kritéria indikace radioterapie u této podskupiny pacientek však nejsou jednotná. Dle radioterapeutického standardu v MOÚ ozařujeme pacientky s 1-3 pozitivními uzlinami v případě, že jsou přítomny některé z dalších rizikových faktorů: lymfangioinvasze, věk < 40 let, přítomnost extrakapsulárního šíření, stupeň diferenciace nádoru G3, nebo pokud byla aplikována neoadjuvantní chemoterapie.

Pokud byly extirpované uzliny negativní a nádor větší než 5 cm (T3), nádor infiltroval kůži či hrudní stěnu (T4) nebo byly pozitivní okraje extirpátu tumoru, je indikována radioterapie na hrudní stěnu. Radioterapie hrudní stěny je zvažována u menších nádorů, pokud byly těsné okraje (<1 mm) (45).

Po totální mastektomii tedy adjuvantní radioterapie na oblast hrudní stěny není indikovaná pouze v případě negativních uzlin, tumoru ≤ 5 cm a okrajů ≥ 1 mm. Většina pacientek po mastektomii podstupuje systémovou adjuvantní chemoterapii. Radioterapie je v indikovaných případech zahajována bezprostředně po ukončení chemoterapie, tj. 5-6 měsíců od operace.

Po neoadjuvantní chemoterapii a následně provedeném chirurgickém výkonu se indikace adjuvantní radioterapie řídí předléčebnou TNM klasifikací, respektive bere v úvahu tu horší variantu (př. ypN1 při původně cN0).

### **Kurativní radioterapie.**

Je indikována u inoperabilních stadií lokálně pokročilého onemocnění (IIIa, B, C), u inflamatorního karcinomu a při nedostatečné odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii či hormonoterapii; u nižších stadií při kontraindikaci operace či odmítnutí operace ze strany pacientky. Aplikuje se dávka 50 Gy na celý prs a dále cíleně na oblast reziduálního tumoru 20 - 24 Gy do celkové dávky 70 - 74 Gy, standardní frakcionací 5 x 2,0 Gy / týden.

Do oblasti regionálních uzlin (axila, nadklíček dle původního uzlinového postižení, rozsahu primárního nádoru) aplikujeme dávku 46-50 Gy s event. cíleným doozářením malým polem na oblast reziduální metastatické uzliny 10-20 Gy. Léčebný efekt se hodnotí za 2-3 měsíce a pokud

byla pacientka kurativně ozařována pro lokálně pokročilé onemocnění, následuje většinou ablace prsu (45).

### **Paliativní radioterapie.**

Může se uplatnit jak u lokálně pokročilého, inoperabilního karcinomu prsu, tak v léčbě lokální či regionální recidivy, pokud nebyla tato oblast již dříve ozářena a zatížena tak významnou dávkou.

U metastazujícího onemocnění se uplatňuje především v paliativní léčbě kostních či mozkových metastáz. Preferují se zkrácené ozařovací režimy, např. 10 x 3,0 Gy nebo 5 x 4,0 Gy. U solitární mozkové metastázy při očekávané délce přežití alespoň 6 měsíců může být zvažováno stereotaktické ozáření, buď frakcionované v masce (stereotaktická radioterapie) nebo jednorázové s nasazením stereotaktického rámu (stereotaktická radiochirurgie) (45).

U pacientek s hormondependentním karcinomem prsu a metastatickou kostní či orgánovou diseminací se doporučuje radiační kastrace. Ozáření malé pánve dávkou 5 x 3,0 Gy dosáhneme trvalého vyřazení ovariální funkce. Radiační kastrace v adjuvantní léčbě naopak není indikována.

### **Brachyradioterapie.**

Indikuje se jako léčba adjuvantní u žen po parciální mastektomii jako:

- 1) Cílené doozáření lůžka tumoru (boost) - intersticiální aplikace pomocí jehel se provádí jako součást kombinované léčby se zevní radioterapií. Dávka záření 8 - 12 Gy se aplikuje většinou v jedné frakci, po ní bezprostředně navazuje zevní ozáření celého prsu. Brachyterapeutický boost je vhodný pro pacientky s tumory uloženými v hloubce >3 cm pod kůží, při úzkých resekcích okrajích či přítomnosti složky extenzivního intraduktálního karcinomu (EIC). Aplikace není vhodná u tumorů v blízkosti žeber a kůže.
- 2) Samostatná adjuvantní brachyterapie na oblast lůžka tumoru - provádí se akcelerovaně během jednoho týdne a nahrazuje tak klasické šestitýdenní zevní ozáření. Ozáření se provádí pomocí tenkých katetrů, které jsou implantovány přímo do lůžka nádoru s jeho bezprostředním okolím, na konci týdne se katetry extrahují. V současné době je samostatná brachyterapie stále ještě předmětem klinických studií, a to u pacientek s příznivými prognostickými faktory (velikost tumoru do 3 cm, negativní uzliny, dostatečné resekcí okraje, nepřítomnost EIC aj.) Jednou z nich je evropská randomizovaná multicentrická studie fáze III (GEC-ESTRO APBI trial), do níž je jako jediné centrum v České republice zapojen MOÚ. Předpokládané ukončení náboru pacientek je na jaře 2009 (55).

### **Závěr.**

Od roku 1985 se přežívání pacientek s karcinomem prsu ve věku 35-69 let výrazně prodloužilo, takže prevalence pacientek s karcinomem prsu bude podle Oxfordské analýzy v roce 2010 dvojnásobná. U žádného jiného druhu zhoubného nádoru jsme takový úspěch nepozorovali. Drobné přínosy jednotlivých nových léčebných modalit se sečetly do velkého úspěchu.

### Literatura:

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(12):1927-1934.
2. Ring AE, Smith IE, Ashley S et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91: 2012-2017.
3. Wenzel C, Bartsch R, Hussian D et al. Invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:109-114.
4. Kuehn T, Bembek A, Decker T et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Consensus of the German Society of Senology. *Cancer* 2005;103: 451-461.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-1144.
6. Fischer B, Neony JH, Bryant J et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen receptor positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant and Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004;364:858-68.
7. Albain K, Barlow W, O'Malley F et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamid, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen(ER) and/or progesteron (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biological correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat* 2004a;88(Suppl 1): (abstrakt 37)
8. Poole CJ, Earl HM, Hiller I et al. NEAT Investigators and the SCTBG. Epirubicin and cyclophosphamid, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(18):1851-62.
9. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel, but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
10. Roche H, Fumoleau P, Spielman M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664-71.
11. Francis P, Crown J, Di Leo A et al. BIG 02-98 Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(2):121-33.
12. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-13.
13. Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 12.
14. Howard J, Dunn P, Cannes A et al. tAnGo: A randomised phase III trial of gemcitabine in paclitaxel containing, epirubicin/cyclophosphamid based, adjuvant chemotherapy. *Proc Am Soc ClinOncol* 2008; abstract 506.
15. Cuzik J, Ambrosine L, Davidson N et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a metaanalysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-1723.
16. Gnant M, Minieritsch W, Schippinger G et al. Adjuvant suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12. *Breast Cancer Res Treat* 2008;26(Suppl 1)(abstract LBA4).
17. Peto R, Davies C, and the ATLAS investigators. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter): international randomised trial of 10 vs 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women: preliminary results. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(suppl 1):S00(abstract 48).
18. Rea DW, Hanley K, Marshall M et al. aTTom (adjuvant Tamoxifen-To offer more?): Randomised trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive (ER+) or ER untested breast cancer- Preliminary results. . *Proc Am Soc ClinOncol* 2008;abstract 513.
19. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:45-53.
20. Coates AS, Kashaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.
21. Goss PE, Unyle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: update findings from NIC CTG MA17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271.
22. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Proc Am Soc ClinOncol* 2007, Abstr 512
23. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamid followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(suppl 1):S 5a.
24. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;20:1659-72.
25. Carrick S, Parker S, Wilcken N et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2, Art No. CD003372, DOI:10.1002/14651858.
26. Bruzzi P, Del Mastro L, Formani MP et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate and point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5117-25.
27. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197-205.
28. Nabholz JM, Falkon C, Campos D et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamid as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
29. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamid as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomised phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-1715.
30. Albain K, Nag S, Cardelillo-Ruiz G et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report on overall survival. *J Clin Oncol* 2004;22:510.
31. Chan S, Romieu G, Hober J et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). Results of a European phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:581.
32. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ et al. Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-2595.
33. Esteva FJ, Valero V, Booser D et al. Phase II Study of Weekly Docetaxel and Trastuzumab for Patients With HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
34. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2722-30.
35. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
36. Miler KD. E2100: a phase III paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer (United States)*, Feb 2003, 3(6) p421-2.
37. Miles D. Randomised Double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *Proc Am Soc ClinOncol* 2008, Abstr. LBA1011.

38. Boneneterre J, Thurlimann B, Robertson JF et al. Anastrozol versus tamoxifen in first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 200;18:3748-3757.
39. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M et al. Anastrozol is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767.
40. Howell A, Robertson JF, Abram P et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomised trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-1613.
41. Beslija S, Bonnetterre H, Burstein H et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;18:215-225.
42. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomised trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 2. Art. No.: CD003647. DOI: 10.1002/14651858.CD003647
44. Pierce LJ. The use of radiotherapy after mastectomy: A review of the literature. *J Clin Oncol* 2005; 23 (8): 1706-1717.
45. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi, druhé aktualizované vydání, Brno, MOÚ, 2007; 275 s.
46. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 971-977.
47. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 963-970.
48. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 1997; 337: 949-955.
49. Overgaard M, Jensen MJ, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-1648.
50. Ragaz J, Olivetto I, Spinelli J, et al: Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.
51. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival. *Radiation Oncol* 2000; 55: 263-272.
52. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does loco-regional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.
53. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, V.2.2008; www.nccn.org.
54. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 12: 1539-1569.
55. European Brachytherapy Breast Cancer GEC-ESTRO Working Group, phase III multicenter trial. Interstitial Brachytherapy Alone versus External Beam Radiation Therapy after Breast Conserving Surgery for Low Risk Invasive Carcinoma and Low Risk Duct Carcinoma in-situ (DCIS) of the Female Breast. www.apbi.uni-erlangen.de.
56. Webový portál - SVOD: epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <http://www.svod.cz>

Korespondenční adresa:  
 MUDr. Katarína Petraková  
 Masarykův onkologický ústav  
 Žlutý kopec 7  
 656 53 Brno  
 e-mail: petrakova@mou.cz

Došlo / Submitted: 20. 6. 2008  
 Přijato / Accepted: 23. 6. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.  
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.  
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

## ÚLOHA LIDSKÉHO PAPILLOMAVIRU V KARCINOGENEZI NÁDORŮ HLAVY A KRKU

### ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN CARCINOGENESIS OF HEAD AND NECK CANCER

NOVÁKOVÁ V.<sup>1</sup>, LACO J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>STOMATOLOGICKÁ KLINIKA LF UK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

<sup>2</sup>FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE LF UK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

#### Souhrn

Dlaždicobuněčné karcinomy v oblasti hlavy a krku vznikají převážně u jedinců po 40. roce věku, výrazně častěji u mužů. Hlavní příčinou těchto onemocnění bývá dlouhodobý abuzus tabákových výrobků a alkoholu. V posledních letech se v odborné literatuře vyskytly opakovaně zprávy o zvýšeném výskytu tohoto onemocnění i v atypických populačních skupinách žen či mladých dospělých, u kterých navíc často v anamnéze chybí konzumace alkoholu a kouření. Zdá se velmi pravděpodobné, že aspoň v některých těchto případech hraje důležitou etiologickou roli infekce lidským papillomavirem HPV. Onkogenní typy HPV, u nichž již byl prokázán příčinný vliv v karcinogenezi jistých typů anogenitálních karcinomů, zejména karcinomu děložního čípku, jsou zřejmě za určitých podmínek schopny působit karcinogenně také na epitel dutiny ústní a orofaryngu. Údaje o prevalenci HPV infekce u dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku se v literatuře značně liší, všeobecně se však HPV podílí častěji na vzniku karcinomů v oblasti orofaryngu a palatinálních tonzil než v dutině ústní. Zatím nebyla jednoznačně potvrzena hypotéza o sexuálním přenosu onkogenních typů HPV. Sporné také je, zda by očkování proti HPV mohlo snížit incidenci dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku.

**Klíčová slova:** nádory hlavy a krku, dlaždicobuněčný karcinom, lidský papillomavirus, karcinogeneze.

#### Summary

Head and neck squamous cell carcinomas develop predominantly in individuals over 40 years of age and more frequently in males. The strongest risk factors for this disease are long-term abuse of tobacco products and alcohol. Recently, several reports of increasing incidence of head and neck cancer in atypical population groups of females or young adults have been published, often in patients with no history of smoking or alcohol abuse. It seems highly probable that at least in a part of these cases, human papillomavirus (HPV) played an important etiological role. Some of the HPV types were proved to cause certain anogenital carcinomas, particularly cervical carcinoma. It seems that in some cases these very HPV types are also involved in head and neck carcinogenesis. Published data on the prevalence of HPV infection in head and neck squamous cell carcinomas vary in different studies. However, it is generally understood that the infection is more commonly present in carcinomas of the oropharynx and palatine tonsils than in oral cavity carcinomas. The hypothesis of sexual transmission of oncogenic HPV types has yet to be confirmed. It is not clear whether current HPV vaccines could possibly decrease the incidence of head and neck squamous carcinomas.

**Key words:** head and neck cancer, squamous cell carcinoma, human papillomavirus, carcinogenesis.

#### Úvod

Alkohol a tabákové výrobky jsou známými nezpochybnitelnými příčinami vzniku dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku (DBKHK). Pokud působí v kombinaci, jejich účinky se spíše násobí než sčítají (1, 2, 3). V ekonomicky vyspělých zemích jsou zodpovědné za tři čtvrtiny orálních a faryngeálních dlaždicobuněčných karcinomů (4).

DBKHK vznikají až v 98 % případů po 40. roce věku (5). V posledních desetiletích se však začaly množit případy DBKHK, u kterých nebyli tyto činitelé přítomni, zejména u mladých dospělých a také u starších žen (6, 7). To vede ke snahám zjistit, co je v těchto případech příčinou a zda jde o onemocnění s odlišným nebo stejným vývojem a prognózou.

Epidemiologické studie zkoumaly různé faktory: dietní návyky (8, 9, 10, 11), mechanickou traumatizaci, profesionální expozici účinku karcinogenů, socioekonomický status, věk, malhygienu (spojenou s chronickým zánětem gingivy v dutině ústní), zubní kaz, stomatologickou léčbu, užívání marihuany (12, 13), bakteriální infekce (např. u karcinomů děložního čípku mají výrazný vliv chlamydiové infekce), orální lichen planus (8, 14), gastroezofageální refluxní chorobu (8), familiární predispozice (8, 12), vrozené poruchy reparace poškození DNA (11, 12), poruchy schopnosti metabolizovat karcinogeny a prokarcinogeny (12) a virové infekce, například infekci herpes simplex virem (12) a zejména infekci lidským papillomavirem (HPV).

HPV může imortalizovat buňky orálního epitelu *in vitro*,

hypotéza považující HPV za původce DBKHK je tedy nasnadě.

### Lidský papillomavirus a jeho vlastnosti

Odhaduje se, že HPV je zodpovědný za 6 % všech karcinomů na světě. Nejznámější je jeho asociace s anogenitálními oblastmi, kde HPV způsobuje karcinom děložního čípku a zdá se být také zodpovědný za dobře definovaný subset dalších karcinomů, např. karcinomů análního kanálu u žen a mladých homosexuálních mužů, karcinomů penisu a vulvy (15). HPV etiologie se také prokazuje u podskupiny DBKHK v orofaryngeální lokalizaci. Někteří vědci považují vliv HPV v oblasti hlavy a krku za dosud značně podceňovaný a odhadují, že počet úmrtí na HPV-asociované karcinomy hlavy a krku je např. ve Spojených státech přibližně stejný jako počet úmrtí na karcinom děložního čípku (16, 17).

První zmínky o možné asociaci HPV a DBKHK pocházejí z 60. let, kdy se vyskytly zprávy o maligní konverzi laryngeálních papilomů po radiační terapii. Cytologické a molekulární doklady o přítomnosti HPV infekce v orálních karcinomech byly předloženy již v polovině 80. let 20. století (18). Vzhledem k tomu, že anogenitální karcinomy jsou způsobovány stejnými druhy jako DBKHK, vyslovil J. Cason v roce 1995 hypotézu o možném přenosu HPV infekce z anogenitální do orální oblasti orogenitálním sexuálním stykem či autoinokulací, a označil tak HPV-pozitivní DBKHK za sexuálně přenosnou chorobu (19).

Papillomaviry infikují epitel sliznic a kožní povrch téměř všech obratlovců. Jsou vysoce specifické pro své hostitele; HPV se vyskytuje pouze u lidí. Přenáší se přímým kontaktem z člověka na člověka. Zcela první papillomavirus byl objeven ve 30. letech R. E. Shope (20). Šlo o tzv. cottontail rabbit papillomavirus. Infekce tímto virem způsobovala u králíků zvýšeně rohovějící léze, z nichž některé progredovaly do vzniku nádorů.

Dnes známe více než 118 kompletně popsanych genotypů viru (21); toto číslo se v budoucnosti zřejmě ještě zvýší. Např. anogenitální oblast může infikovat asi 50 typů HPV. HPV postihuje epidermis kůže a epiteliální buňky anogenitální a orofaryngeální sliznice.

HPV je malý ikosaedrální DNA virus o průměru 55 nm, patří do podčeledi papovavirů (*Papovavirinae*). Je obligátním parazitem epiteliálních buněk a jeho replikace je intimně spjata s multiplikací a diferenciací hostitelské buňky (22). Infekce HPV vyžaduje přítomnost epidermálních nebo slizničních epiteliálních buněk, které mají ještě schopnost proliferace, tj. buněk *stratum basale*. K nim se virus dostává neznámým způsobem, zřejmě při mechanickém porušení epitelu. Léze charakterizuje zvýšené dělení buněk, způsobující pro HPV infekci typickou akantózu, parakeratózu a hyperkeratózu (23).

Dle onkogenního potenciálu daného typu se HPV rozděluje na tzv. „low-risk“ (nízce rizikovou) a „high-risk“ (vysoce rizikovou) skupinu. Mezi „low-risk“ typy patří např. HPV 6 a 11, které jsou příčinami benigních kondylomat, plantárních a genitálních bradavic. Způsobují také invertované papilomy a juvenilní i adultní typy rekurentní respirační papilomatózy. Typy 13 a 32 způsobují fokální epiteliální hyperplázii (m. Heck), kožní typy HPV 5 a 8 se vyskytují

ubikviterně, ve spojení s genetickou chorobou epidermodysplasia verruciformis však mohou mít za následek invazivní dlaždicobuněčné karcinomy kůže (16). Mezi „high-risk“ typy patří zejména HPV typy 16 a 18, ale také HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82 a 83 (16). V oblasti hlavy a krku se v 95 % HPV-pozitivních DBKHK vyskytuje typ 16 (2).

Poměrně často dochází u člověka k souběžné infekci více typy HPV. Častá je koinfekce HPV 6 a 11 nebo HPV 16 a 18. Možná je i současná koinfekce „low-risk“ a „high-risk“ typy. Průkaz HPV ve vzorku tkáně nemusí mít souvislost s maligním bujením a je třeba rozhodnout, zda jde o infekci akutní či latentní. HPV infekce je však na druhou stranu infekcí tranzitní, takže absence viru ve vzorku neznamena vyloučení předchozí expozice. Odhaduje se, že infekce HPV předchází vzniku karcinomu asi o 10 let (24).

### HPV a karcinogeneze

Na rozdíl od karcinogenního působení tabáku a alkoholu, při němž dochází k somatickým mutacím tumor-supresorového genu p53, funguje HPV karcinogeneze ovlivněním indukce genomové nestability. Zdá se, že HPV-pozitivní a HPV-negativní DBKHK jsou dvě rozdílné, biologicky heterogenní entity s odlišnou cestou karcinogeneze (25). Fenotyp je sice velmi podobný (26), klinické chování nádorů je však odlišné.

Karcinogeneze spojená s abuzem alkoholu a tabákových výrobků souvisí s dlouhodobým vystavením tkání karcinogenům s mutagenní aktivitou. Tyto karcinogeny indukují mutace v klíčových genetických drahách závislých na produktech klasických tumor-supresorových genů p53 a pRb (retinoblastomového genu), řídicích normální obměnu buněk. Narušením aktivity těchto genů může dojít k akumulaci genetických mutací a ke vzniku karcinogenního fenotypu. Gen p53 je mutovaný u zhruba 45 % karcinomů v oblasti hlavy a krku (27), výrazně častěji u kuřáků (28). Přestože mutace pRb jsou poměrně vzácné, exprese pozitivních regulátorů pRb funkcí, jako jsou proteiny p16 a cyklin D, je u DBKHK často alterována.

Přítomnost HPV však umožňuje karcinogenezi i bez somatických mutací p53 a pRb. Reprezentuje tedy alternativní, ale ve výsledku podobnou molekulární cestu k chromozomální nestabilitě, nekontrolované proliferaci a maligní transformaci (27, 29). Působky HPV vedou k inaktivaci tumor-supresorového genu p53.

HPV má cirkulární dvouřetězcovou DNA s 8000 párů bazí, která kóduje dvě skupiny proteinů: 8 tzv. „časných proteinů (early, E)“ a 2 „pozdní proteiny (late, L)“. Časné geny řídí komplexní kroky virové replikace a regulují kritické faktory buněčného cyklu. E1 a E2 regulují replikaci virální DNA, E2 reguluje RNA transkripci. Na buněčnou transformaci a proliferaci mají stimulační účinky 3 časné geny – E5, E6 a E7. Gen E5, důležitý v časných fázích infekce, stimuluje buněčný růst a brání apoptóze, která normálně nastává při poškození DNA. Centrální komponenty HPV-indukované maligní transformace tvoří genové produkty E6 a E7, jejichž interakce inaktivují produkty tumor-supresorových genů p53 a pRb. Protein genu E6 inaktivuje a degraduje protein p53, což vede k deregulaci buněčného

cyklu, ke vzniku mutací a chromozomální nestability a ke karcinogenezi v hostitelském organismu. Protein E6 také reaguje s pro-apoptotickým proteinem BAK, což vede k rezistenci buněk k apoptóze. Dále aktivuje telomerázu, která je kritická pro imortalizaci buněk, a protoonkogenní SRC kinázy. Onkoprotein E7 reaguje s různými prostředními replikace, jako např. s proteiny pRb genu a negativními regulátory replikace, stimuluje také proteiny S-fáze. Konečným důsledkem těchto pochodů je imortalizace epitelálních buněk, jejich nekontrolovatelná proliferace a laterální expanze. Proteiny E6 a E7 oba transformují a imortalizují lidské keratinocyty v buněčné kultuře a mohou fungovat samostatně, ve vzájemné kombinaci jsou však mnohem účinnější; jeví vzájemný komplementární a synergistický efekt. Časné proteiny virů z „low-risk“ skupiny očividně podobné schopnosti nemají.

Geny E6 a E7 jsou sice pro buněčnou imortalizaci nezbytné, ke vzniku maligního fenotypu však samy nestačí; degradace p53 virovým proteinem E6 není funkčně ekvivalentní ztrátě funkce proteinu p53 v důsledku somatických mutací genu p53 (6, 30). V progresi do neoplastického stavu musí sehrát roli další faktory (např. chemické a fyzikální mutageny). Ke specifickým změnám v DNA buňky také přispívá integrace virové DNA do hostitelského chromozomu, což je považováno za základní znak tumorigeneze. Vstupem do suprabazálních vrstev dlaždicobuněčného epitelu se začínají exprimovat pozdní geny L1 a L2. Proteiny L1 a L2 jsou strukturálními komponentami virové kapsidy (16). V horních vrstvách epidermis nebo sliznice se uvolňují kompletní virové částice, které mohou infikovat další tkáň (31).

Mechanismy karcinogenního působení HPV byly dobře prozkoumány u anogenitálních nádorů. Odhaduje se, že v oblasti orofaryngeální jsou tyto procesy trochu odlišné a zřejmě komplexnější (32).

### Prevalence HPV infekce

Literární údaje o prevalenci infekce HPV u jedinců s DBKHK se značně liší, a to jak v závislosti na geografické lokalizaci, tak podle anatomické lokalizace primárního nádoru, metody odběru tkání a užití detekční metody (tabulka 1). Spolehlivá čísla nemáme ani pro prevalenci infekcí „high-risk“ typu HPV ve zdravé populaci, údaje se pohybují mezi 0 - 11,1% (tabulka 2). Li et al. ve své studii z roku 2003 (48) prokázali při použití stejné techniky detekce nulovou prevalenci HPV infekce u DBKHK u pacientů z Číny, zatímco podobná skupina australských pacientů měla 46% nádorů infikovaných „high-risk“ typu HPV.

Co se týče anatomické lokalizace primárního nádoru, prevalence infekce „high-risk“ typu HPV bývá nejvyšší u nádorů orofaryngu, zejména tonzil, kde se standardně pohybuje kolem 30 - 60%. Pro tento fenomén existuje několik vysvětlení. Někteří se domnívají, že invaginované záhyby tonzilárních krypt poskytují HPV vhodné prostředí pro virovou replikaci (63), jiní, že přítomnost cytokinů produkovaných lymfatickou tkání může ovlivňovat HPV transkripci a buněčný transport (43) nebo že hluboké invaginace brání mechanickému očišťování epitelu (44). Klusmann (44), Hafkamp (43) a Frisch (64) se domní-

vají, že rozvlákněný dlaždicobuněčný epitel v kryptách je více citlivý k infekci HPV než kompaktní vrstevnatý dlaždicobuněčný epitel a že poskytuje snazší přístup k bazálním buňkám. Frisch dokonce spekuluje, že HPV-negativní karcinomy tonzil jsou z buněk na povrchu mandlí, kdežto HPV-pozitivní karcinomy jsou z buněk tonzilárních krypt (64). Zatím však vůbec není jasné, zda HPV sídlí v kryptách nebo v povrchovém epitelu tonzil (65). Kreimerová se domnívá, že přechod mezi dlaždicobuněčným epitelem dutiny ústní a epitelem lymfatických tkání je podobný situaci ve skvamó-kolumnární junkci děložního krčku (47).

### Detekce HPV

V detekci HPV u dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku dosud chybí standardizovaná technika odběru tkání a molekulárního vyšetření. Výsledky dosažené jednotlivými skupinami vědců jsou proto odlišné.

V současnosti existuje několik metod detekce HPV. Stopy HPV infekce je možné hledat jednak přímo ve tkáních, jednak nepřímo serologickým vyšetřením. Původní výzkumy se spoléhaly na elektronovou mikroskopii nebo na imunohistochemické barvení, ale výsledky dosahované těmito technikami byly nekonzistentní a nereprodukovatelné. Revolucí v detekci HPV bylo použití DNA hybridizačních technik jako Southern blot, dot blot a in situ hybridizace (ISH), identifikujících specifické virové genové sekvence v buňkách a tkáních. ISH ukáže lokalizaci HPV v buňkách, Southern blot dává informace o fyzickém stavu viru. Obě techniky jsou však časově velmi náročné a nejsou dostatečně citlivé; navíc potřebují velké množství DNA, které lze ze vzorků DBKHK jen obtížně získat. V 90. letech se tedy přešlo k používání vysoce senzitivní PCR. Studie užívající k detekci PCR mívají 2krát vyšší záchyt HPV než studie užívající hybridizační techniky. PCR je schopna detekovat virus i v množství 1 kopie na vzorek. To se však zároveň pokládá za největší nevýhodu techniky, existuje totiž vysoké riziko falešně pozitivních výsledků při kontaminaci vyšetřovaného vzorku papillomavirovou DNA přítomnou ve vzduchu a na nástrojích a nádobách všude tam, kde se provádí zpracování vzorků obsahujících HPV. Proto se doporučuje připravovat vzorky v jiné laboratoři, než kde bude probíhat samotná PCR (v odlišné budově, nebo lépe v odlišné instituci). (40)

Přítomnost intaktní buněčné DNA ve vzorku tkáň je možno potvrdit např. amplifikací s primery specifickými pro  $\beta$  globin. Pozitivní výsledek je znakem kvality DNA.

Serologickým vyšetřením lze stanovit protilátky proti proteinům E6 a E7, které jsou známkami invazivní malignity asociované s HPV (2, 15, 58). Specifita této metody je sice vysoká, citlivost detekce invazivních karcinomů způsobených HPV je však poměrně nízká (24). Protilátky proti L1 proteinu jsou validní známkou celoživotní (kumulativní) expozice HPV infekci (24). Protilátky proti proteinům prázdných virových kapsid, které mají tendenci se shlukovat do tzv. virus-like particles (VLPs), jsou také markery kumulativní expozice HPV (17) a navíc markery časných změn v tumorigenezi, avšak jen málo spolehlivými. Samy o sobě nedovolují dělat závěry o kauzalitě. Zdálo by se, že serologie by mohla sloužit jako screeningové vyšetření u vysoce rizikových pacientů. Serologické vyšetře-

## přehled

**Tabulka 1:** Prevalence HPV-pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku

Autor / Země	Metoda HPV detekce	Klinický materiál	Hlava a krk (všechny lokalizace)	Orofarynx	Tonzily
Balderas-Loeza (33) / USA	PCR	Čerstvě zmražený vzorek	24		
Begum (34) / USA	PCR+ISH	Metastatické tkáně	32	71	
Bhawal (35) / Japonsko	PCR	Čerstvě zmražený vzorek	36		
Bouda (36) / Řecko	RT-PCR	Parafinový bloček	91		
Capone (37) / USA	PCR+ISH	Čerstvě zmražený vzorek	21	53	
D'Souza (24) / USA	ISH / serologie	Parafinový bloček nebo čerstvě zmraz. vzorek		72 / 64	
Dahlgren (38) / Švédsko	PCR	Čerstvě zmražený vzorek		60	60
El-Mofty (39) / USA	PCR	Parafinový bloček		60	
Franceschi* (40)	-	-	46		
Fregonesi (41) / Brazílie	ISH	Parafinový bloček	39		
Gillison (27) / USA	PCR+Southern blot	Čerstvě zmražený vzorek	25	57	
Ha (42) / USA	PCR	Parafinový bloček	2,9		
Hafkamp (43) / Nizozemí	FISH	Metastatické tkáně	21	56	67
Herrero (2)	PCR	Čerstvě zmražený vzorek		18,3	
Klussmann (44) / Německo	PCR	Čerstvě zmražený vzorek	26	45	58
Klussmann (45) / Německo	PCR	Čerstvě zmražený vzorek			53
Koyama (46) / Japonsko	PCR+ISH	Parafinový bloček	100		
Kreimer* (47)	-	-	25,9	35,6	
Li (48) / Austrálie	PCR	Parafinový bloček			46
Li (48) / Čína	PCR	Parafinový bloček			0
Lindel (6) / Švýcarsko	PCR	Parafinový bloček		14	
Mellin (25) / Švédsko	PCR	Parafinový bloček			43
Mellin (49) / Švédsko	PCR	Čerstvě zmražený vzorek			55
Miller* (17)	-	-	46,5		
Mork (50) / Skandinávie	Serologie	Parafinový bloček		50	
Niedobitek (7) / Německo	ISH	Parafinový bloček			21
Nishioka (51) / Japonsko	PCR	Čerstvě zmražený vzorek	16,2	21,4	
Pintos (52) / Kanada	PCR	Parafinový bloček	16,8	30	
Reimers (53) / Německo	PCR	Parafinový bloček		28	
Ritchie (54) / USA	PCR	Parafinový bloček	21		
Schwartz (1) / USA	PCR	Parafinový bloček	17	36,4	34,1
Smith (55) / USA	PCR	Výplach úst	15		
Smith (56) / USA	PCR	Parafinový bloček	20	37	
Smith (57) / USA	PCR	Výplach úst	22,9		
Smith (58) USA	PCR+ELISA	Parafinový bloček	26,1		
Summersgill (59) / USA	PCR	Výplach úst	28,7		
Tachezy (60) / Česká rep.	PCR	Čerstvě zmražený vzorek	51,5	57	
Umudum (61) / Turecko	PCR	Metastatická tkáň	15		
van Houten (62) / Nizozemí	RT-PCR	Čerstvě zmražený vzorek	24		

\* souborný článek, meta-analýza

FISH – fluorescence in situ hybridization

ISH – in situ hybridization

PCR – polymerase chain reaction

RT-PCR – reverse transcription PCR

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

**Tabulka 2:** Prevalence HPV infekce u kontrolních jedinců

Autor	Kontroly (%)
Bouda (36)	0
Nishioka (51)	4,2
Smith (55)	5
Miller* (17)	10
Herrero (2)	10,5
Smith (57)	10,8
Summersgill (59)	11,1

\* souborný článek, meta-analýza



ní však není specifické pro určitou anatomickou lokalizaci a za většinou pozitivních nálezů bude zodpovědná spíše oblast anogenitální vzhledem k tomu, že se HPV považuje za nejčastější sexuálně přenosnou infekci (17).

Problematický je i samotný odběr vzorků. K chybám dochází velmi často, mimo jiné i proto, že HPV infekce je infekcí fokální. Většina prací používá bioptický materiál uchovaný zmrazením čerstvých tkání nebo zalitím do parařinových bločků. Rozdíly v citlivosti detekce HPV zde nebyly zaznamenány (47). Některá pracoviště zpracovávají exfoliované epitelální buňky získané prostým výplachem úst nebo buňky získané seškrabem povrchových vrstev epitelu sterilní lžící nebo malým cytologickým kartáčkem (24, 55, 56, 57), získají tak údajně více materiálu než z biopsie. Smithová doporučuje techniku ústních výplachů k monitoringu reziduí tumoru po terapii, rekurence a progresu nemoci (57). Buňky získané tímto způsobem pocházejí z povrchových vrstev epitelu; pouze bioptický vzorek umožní přístup k buňkám ve stratum basale.

Pro klonální asociaci přítomného viru a neoplastických buněk, která odlišuje infekce etiologicky příčinné od koinkidujících, svědčí následující znaky:

- exprese virových onkogenů E6 a E7 (40, 66)
- wild-type mutace p53 (29, 62, 67)
- míra alelických ztrát (40, 68, 69)
- množství virové nálože ve vzorku (68).

Poslední kritérium se však doporučuje používat spíše u velkých populačních studií než k detekci individuálních případů.

### Nekeratinizující DBKHK a HPV infekce

„High-risk“ typy HPV byly identifikovány ve zvýšené míře u neobvyklé histologické varianty DBKHK, a to u nekeratinizujících (nebo také bazaloidních) karcinomů (26, 39, 61). Pro tyto karcinomy jsou typické bazaloidní buňky – unimorfní vřetenité či oválné buňky s nezřetelnými buněčnými hranicemi, vysokým obsahem chromatinu a vysokým nukleo-cytoplazmatickým poměrem, rostoucí v dobře ohraničených lištách, hnízdech či provazcích, často s tzv. palisádováním na periferii. Nádorové buňky charakterizuje vysoká mitotická a apoptotická aktivita, časté jsou centrální nekrózy komedonového typu. Pokud by HPV infekce opravdu byla spojena s odlišným histologickým obrazem, bylo by v podstatě možné provádět cytologický screening v ordinacích praktických lékařů nebo zubních lékařů tak, jak to dnes dělají gynekologové. Novější studie však souvislost mezi bazaloidním fenotypem DBK a HPV infekcí nepotvrdily (70).

### Způsoby přenosu HPV infekce

Klíčovou otázkou dodnes zůstává, kde v oblasti hlavy a krku sídlí latentní infekce HPV a zda se přenos infekce v této oblasti odehrává sexuálně cestou. Ví se například, že k infekci „low-risk“ HPV působícími rekurentní respirační papilomatózy dochází buď při průchodu novorozence infikovaným porodním kanálem u juvenilního typu, nebo sexuálním kontaktem u adultního typu. Populační studie prokázaly zvýšenou incidenci DBKHK u partnerů žen s cervikálním karcinomem (71), jiné studie však nepotvrdily korelaci mezi HPV typem nemocných žen a jejich

partnerů. Mnoho studií prokázalo, že riziko DBKHK se zvyšuje s rizikovým sexuálním chováním, mladším věkem při první souloži, vysokým počtem sexuálních partnerů, nepravidelným používáním kondomů a vysokým počtem partnerů, se kterými jedinec provozoval orální i pohlavní styk (13, 15, 24). Pro sexuální cestu přenosu infekce HPV mluví i fakt, že Li (48) nenašel při použití stejné techniky ve vzorcích DBKHK HPV infekci v žádném případě z venkovského severu Číny, kde jsou orogenitální sexuální praktiky společensky nepřijatelné, kdežto ve vzorcích z Austrálie činil podíl HPV-pozitivních vzorků 46%.

### HPV a další etiologické faktory DBKHK

Je známo, že konzumace tabákových výrobků zvyšuje riziko rakoviny děložního čípku u žen (55, 66). Zda u DBKHK existuje paralelní model, není snadné rozhodnout. Ani D'Souza (24), ani Applebaumová (72) nenašli žádné aditivní či synergistické působení mezi HPV infekcí a vlivem tabákových výrobků či alkoholu, zatímco Smithová (58) a Herrero (2) prokázali jejich aditivní účinek. Jiné studie však prokázaly protektivní efekt kouření na vznik DBKHK asociovaných s HPV infekcí. Ritchieová (54) si tento fakt vysvětluje tím, že kouření zvyšuje keratinizaci sliznic, čímž je chrání před drobnými poraněními, která jsou nezbytná pro průnik HPV infekce k buňkám stratum basale. Každopádně mají nekuřáci větší riziko vzniku HPV-asociovaného DBKHK než kuřáci. Smithová (55) prokázala, že riziko vzniku DBKHK je u jedinců s latentní HPV infekcí dutiny ústní vyšší než u jedinců, kteří kouří nebo konzumují alkohol (pravděpodobnost vzniku 3,7krát *versus* 2,6krát vyšší).

Co se týče součinnosti HPV infekce s alkoholem, nezaznamenal D'Souza také žádný aditivní či synergistický účinek (24). Smithová naopak pozorovala synergistický vliv alkoholu a HPV infekce (58). Vysvětluje to tím, že alkohol modifikuje tkáň sliznic, zvyšuje jejich permeabilitu pro viry a ovlivňuje imunitní odpověď buněk na HPV. Vztah mezi věkem a incidencí HPV-pozitivních DBKHK nebyl jasně prokázán.

### Biologické chování HPV-pozitivních DBKHK

Vzhledem k odlišné patogenезi mají HPV-pozitivní DBKHK odlišné klinické chování než HPV-negativní DBKHK. Zpočátku se udávalo, že HPV-pozitivní nádory mají horší prognózu a vyšší tendenci k metastatickému šíření (34, 61) vzhledem k tomu, že byly často diagnostikovány v pozdějších stádiích nemoci. Později se však ukázalo, že HPV infekce je spíše pozitivním prognostickým faktorem a že lidé s HPV-pozitivními nádory mají vyšší pravděpodobnost přežití (56). Vysvětlení je několik. Lindelová (6) přičítá lepší prognózu pouze statisticky vyšší absenci vlivů tabáku a alkoholu u HPV-pozitivních pacientů. Ostatní si tento fenomén vysvětlují lepší reakcí HPV-pozitivních nádorů na radio-, případně chemoterapii. Podle Mellinové mají HPV-negativní karcinomy více mutací kódujících proteiny regulující buněčný cyklus, a proto jsou více rezistentní k terapii (25). Naopak HPV-pozitivní nádory mají aspoň malé množství funkční p53, která minimalizuje chromozomální aberace a zachovává tak radio- a chemosenzitivitu těchto nádorů (6, 30). Genotoxická

léčba navíc redukuje expresi E6 a E7, čímž snižuje jejich možnost interferovat s funkcí p53 a pRb (25).

### Prevence a léčba HPV-pozitivních DBKHK

Infekční etiologie určitého subsetu DBKHK samozřejmě vyvolává otázku, zda lze onemocnění předcházet vakcínami a zda jsou možné jiné léčebné modalitty než u klasických DBKHK. Vývoj HPV vakcín je značně komplikovaný, protože kultivovat virus je velmi obtížné a protože vzhledem k „druhovému“ specifitě HPV není možné použít zvířecí modely (16).

Snahy o vyvinutí terapeutických vakcín zatím nebyly příliš úspěšné, na trhu se však v roce 2006 a 2007 objevily dvě profylaktické vakcíny primárně určené k prevenci neoplázií děložního čípku – bivalentní Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgie), chránící před typy 16 a 18, a kvadrivalentní Gardasil (Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.), chránící před typy 6, 11, 16 a 18. Jedná se o vakcíny na bázi VLPs, které jsou připravené rekombinantní technologií a neobsahují žádné biologické produkty či DNA, takže jsou neinfekční. V organizmu stimuluje odpověď CD4+ a CD8+ T-lymfocytů v podobě tvorby neutralizujících protilátek proti L1 proteinu virové kapsidy, které by měly virus neutralizovat dříve, než může způsobit infekci. Přítomnost protilátek v organizmu je dlouhodobá, VLPs ale neúčinkují v boji s již probíhající infekcí (buňky v dysplastickém stavu neprodukují L1 protein). Při rozsáhlých randomizovaných, dvojité slepých, placebem kontrolovaných klinických studiích, které proběhly na desetitisících žen ze Severní a Jižní Ameriky, Evropy a Asie, byla prokázána více než 90% účinnost obou vakcín (73, 74). Téměř 100% žen dosáhlo po aplikaci třetí dávky vakcíny 10 – 104krát vyšších hladin protilátek než ženy prodávající přirozenou infekci (75). Vakcíny jsou schválené pro použití u dívek a žen ve věku 9-26 let (očkování je nejvhodnější provést před započatím sexuálního života). Kvadrivalentní vakcína by měla zabránit také vzniku pohlavně přenosných condyloma accuminata a očekává se, že proočkování populace žen touto vakcínou by mělo snížit i incidenci juvenilní rekurentní respirační papilomatózy, poměrně vzácně se vyskytujícího, avšak invalidizujícího onemocnění dýchacích cest, kde k infekci HPV dochází při průchodu dítěte porodním kanálem (76, 77, 78, 79, 80). Vzhledem k přítomnosti HPV 16 a 18 ve frakci DBKHK je pravděpodobné, že by tyto vakcíny mohly být efektivní i v prevenci těchto chorob. Většina HPV pozitivních pacientů s DBKHK jsou muži; mezinárodní studie zkoumající benefity a tzv. cost-efektivitu očkování mužů momentálně stále probíhají. Při současné očkovací strategii tedy budou muži zatím profitovat z očkování jen sekundárně, snížením incidence chronických infekcí onkogenními typy HPV v populaci sexuálně aktivních žen a potenciální benefit prevence DBKHK bude časově opožděn (81).

Zatímco VLP vakcína proti L1 je typově specifická, vakcíny zaměřené na L2 protein by mohly poskytovat zkříženou ochranu, tj. chránit proti více typům HPV, jsou však zatím ve stádiu vývoje (16, 82).

Terapeutické vakcíny by měly působit jak na probíhající HPV infekci, tak bránit vzniku lézí a působit na malignitu asociované s HPV. Léčba probíhající infekce vyžaduje

indukci zvýšené buněčné imunitní odpovědi mediované T-buňkami. Většina terapeutických vakcín se zaměřuje na antigeny proti E6 a zejména proti E7 proteinům, které jsou slibnými terči vzhledem k tomu, že se jedná o zcela cizí virové proteiny normálně se v těle nevyskytující. Experimentální vakcíny byly vyrobeny na nejrůznějších principech - na virových nebo bakteriálních vektorech, rekombinovaných proteinech, peptidech a plazmidových nukleových kyselinách. Ve II/III fázi klinických pokusů jsou vakcíny založené na dendritických buňkách, kdy autologní dendritické buňky indukují aktivní, antigen-specifickou antitumorózní imunitní odpověď (83). Tyto vakcíny však nejsou dostatečně uniformní a prozatím jsou nevhodné k širokému klinickému použití. Kontroverzní pro užití v časných stádiích nádorového bujení jsou vakcíny založené na podávání modifikovaných tumorózních buněk. Použití by v budoucnosti mohly mít při likvidaci reziduálního tumoru u pokročilých stádií karcinomu. Kombinované profylakticko-terapeutické vakcíny založené na chimerických VLP nebo na pseudovirionech jsou zatím pouze ve stádiu výzkumu (16).

### Závěr

V posledním desetiletí byl publikován dostatek důkazů o podílu HPV infekce na etiologii určitého procenta DBKHK a zdá se, že prognóza těchto nádorů je v porovnání s „klasickými“ DBKHK lepší. Rutinní klasifikace DBKHK na HPV-pozitivní a HPV-negativní by mohla vést k přesnějšímu odhadu prognózy a ovlivnit i terapeutický plán a následnou dispenzarizaci. Podobně při zařazování pacientů s DBKHK do prospektivních studií by se měl brát v úvahu jejich HPV status. Vztah mezi HPV infekcí a gradíngem nádoru, stádiem onemocnění, věkem pacienta, postizem lymfatických uzlin a abuzem alkoholu a tabákových výrobků však nebyl jednoznačně prokázán. Infekční etiologie onemocnění podněcuje k hledání dalších terapeutických postupů, neboť antivirový farmakologický přístup a terapeutické vakcíny by mohly by v budoucnosti mohly HPV-pozitivním pacientům nabídnout efektivní a netoxickou léčbu. Je jasné, že preventivní vakcíny budou mnohem úspěšnější než vakcíny terapeutické, snažící se o léčbu již vzniklé léze. Dvě preventivní vakcíny proti HPV uvedené na trh v letech 2006 a 2007 s sebou kromě naděje přináší i mnoho otázek. Jak dlouho potrvá indukovaná imunita? V kolika letech začít s očkováním? Měla by se očkovat obě pohlaví? Budou vakcíny fungovat i proti nádorům v oblasti hlavy a krku? Doufá se jak v efekt nepřímý, tj. eliminaci anogenitálního zdroje viru, tak na přímý efekt ochrany orálního epitelu před infekcí. U karcinomů děložního čípku známe jasnou dráhu vývoje od perzistující HPV infekce přes carcinoma in situ k invazivnímu karcinomu. V oblasti hlavy a krku však situace dosud není úplně jasná. Proto zatím nemůžeme navrhnout ani konkrétní očkovací protokol. Další výzkumy se budou pravděpodobně ubírat směrem vývoje standardizovaných vakcín stimulujících T-buňky a vakcín kombinovaných a také hledáním různých způsobů jejich aplikace.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO ČR 00179906.

## Literatura

- Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1626-1636.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1772-1783.
- Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 1-4.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-3287.
- Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. *Oral Cancer*. London: Martin Dunitz; 2003.
- Lindel K, Beer KT, Laissue J, et al. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 805-813.
- Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, et al. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol* 1990; 43: 918-921.
- Farshadpour F, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ. Non-smoking and non-drinking patients with head and neck squamous cell carcinoma: a distinct population. *Oral Dis* 2007; 13: 239-243.
- Fernandez Garrote L, Herrero R, Ortiz Reyes RM, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 2001; 85: 46-54.
- McLaughlin JK, Gridley G, Block G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1237-1243.
- Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck* 2000; 22: 297-302.
- Annertz K, Anderson H, Bjorklund A, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 2002; 101: 95-99.
- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005; 103: 1843-1849.
- Munoz AA, Haddad RI, Woo SB, Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 401-404.
- Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 57-65.
- Devaraj K, Gillison ML, Wu TC. Development of HPV vaccines for HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 345-362.
- Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 622-635.
- Loning T, Ikenberg H, Becker J, et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 417-420.
- Cason J, Kaye J, Pakarian F, et al. HPV-16 transmission. *Lancet* 1995; 345: 197-198.
- Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits. *J Exp Med* 1933; 58: 607-623.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
- Quint WG, Pagliusi SR, Lelie N, de Villiers EM, et al. World Health Organization Human Papillomavirus DNA International Collaborative Study Group. Results of the first World Health Organization international collaborative study of detection of human papillomavirus DNA. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 571-579.
- Craighead JE. *Pathology and Pathogenesis of Human Viral Disease*. San Diego: Academic Press; 2000.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-1956.
- Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 2000; 89: 300-304.
- Gillison ML, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 183-188.
- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-720.
- Cruz I, Snijders PJF, van Houten V, et al. Specific p53 immunostaining patterns are associated with smoking habits in patients with oral squamous cell carcinomas. *J Clin Pathol* 2002; 55: 834-840.
- Dai M, Clifford GM, le Calvez F, et al. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res* 2004; 64: 468-471.
- Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, et al. Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer* 2003; 106: 553-558.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-350.
- Li W, Thompson CH, Cossart YE, et al. The site of infection and ethnicity of the patient influence the biological pathways to HPV-induced mucosal cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 1031-1037.
- Balderas-Loeza A, Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador VA, et al. Human papillomavirus-16 DNA methylation patterns support a causal association of the virus with oral squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2007; 120: 2165-2169.
- Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA, et al. detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 6469-6475.
- Bhawal UK, Sugiyama M, Nomura Y, et al. High-risk human papillomavirus type 16 E7 oncogene associates with Cdc25A over-expression in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2007; 450: 65-71.
- Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, et al. „High risk“ HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal mucosa. *Mod Pathol* 2000; 13: 644-653.
- Capone RB, Pai SI, Koch WM, et al. Detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA in the sera of patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4171-4175.
- Dahlgren L, Mellin H, Wangsa D, et al. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papillomavirus-positive and -negative tumors. *Int J Cancer* 2003; 107: 244-249.
- El-Mofty SK, Patil S. Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal nonkeratinizing squamous cell carcinoma: characterization of a distinct phenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 339-345.
- Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, et al. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 567-75.
- Fregonesi PAG, Teresa DB, Duarte RA, et al. p16INK4A immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. *J Histochem Cytochem* 2003; 51: 1291-1297.
- Ha PK, Pai SI, Westra WH, et al. Real-time quantitative PCR demonstrates low prevalence of human papillomavirus type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1203-1209.
- Hafkamp HC, Speel EJM, Haesevoets A, et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer* 2003; 107: 394-400.
- Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer* 2001; 92: 2875-2884.
- Klussmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 2003; 162: 747-753.
- Koyama K, Uobe K, Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 18-24.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas world-

- wide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-475.
48. Li W, Thompson CH, Xin D, et al. Absence of human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Chinese patients. *Am J Pathol* 2003; 163: 2185-2189.
  49. Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, et al. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 152-158.
  50. Mork J, Lie AK, Glatte E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-1131.
  51. Nishioka S, Fukushima K, Nishizaki K, et al. Human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancers – a case control study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; Suppl 540: 77-80.
  52. Pintos J, Franco EL, Black MJ, et al. Human papillomavirus and prognoses of patients with cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 1999; 85: 1903-1909.
  53. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1731-1738.
  54. Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003; 104: 336-344.
  55. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KF, et al. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 1998; 108: 1098-1103.
  56. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108: 766-772.
  57. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 449-455.
  58. Smith EM, Ritchie JM, Pawlita M, et al. Human papillomavirus seropositivity and risk of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2006; 120: 825-832.
  59. Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, et al. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 334-339.
  60. Tachezy R, Klozar J, Saláková M, et al. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Dis* 2005; 11: 181-185.
  61. Umudum H, Rezanko T, Dag F, Dogruluk T. Human papillomavirus genome detection by in situ hybridization in fine-needle aspirates of metastatic lesions from head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 2005; 105: 171-177.
  62. van Houten VMM, Snijders PJF, van den Brekel MWM, et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 93: 232-235.
  63. Tran N, Rose BR, O'Brien CJ. Role of human papillomavirus in the etiology of head and neck cancer. *Head Neck* 2007; 29: 64-70.
  64. Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinoma. *Lancet* 1999; 354: 1442-1443.
  65. Syrjänen S. Human papillomavirus in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007; 356: 1993-1994.
  66. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363: 1488-1489.
  67. Sisk EA, Soltys SG, Zhu S, et al. Human papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinoma. *Head Neck* 2002; 24: 841-849.
  68. Kreimer AR, Clifford GM, Snijders PJF, et al. HPV16 semi-quantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2005; 115: 329-332.
  69. Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 998-1006.
  70. Cabanillas R, Rodrigo JP, Ferlito A, et al. Is there an epidemiological link between human papillomavirus DNA and basaloid squamous cell carcinoma of the pharynx? *Oral Oncol* 2007; 43: 327-332.
  71. Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 433-437.
  72. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1801-1810.
  73. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868.
  74. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
  75. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571-5583.
  76. Freed GL, Derkay CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: Role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1799-1803.
  77. Stamatakis S, Nikolopoulos TP, Korres S, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management. *Head Neck* 2007; 29: 155-162.
  78. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S35-41.
  79. Schaffer A, Brotherton J, Booy Robert. Do human papillomavirus vaccines have any role in newborns and the prevention of recurrent respiratory papillomatosis in children? *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 579-580.
  80. Goon P, Sonnex C, Jani P, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 147-151.
  81. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer* 2007; 110: 1429-1435.
  82. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 199-207.
  83. Zhang X, Moche JA, Farber D, Strome SE. Vaccine-based approaches to squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Diseases* 2007; 13: 17-22.

Korespondenční adresa:  
 MUDr. Vendula Nováková  
 Stomatologická klinika LF UK a FN Hradec Králové  
 Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
 tel.: 495 832 367  
 e-mail: vendula.novakova@gmail.com

Došlo / Submitted: 21. 1. 2008  
 Přijato / Accepted: 14. 2. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.  
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.  
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

## VYUŽITÍ MLPA TECHNIKY K PRŮKAZU GENETICKÝCH ZMĚN U NEUROBLASTOMU

### UTILIZATION OF MLPA TO DETECTION OF GENETIC CHANGES IN NEUROBLASTOMA

VÍCHA A., ECKSCHLAGER T.

KLINIKA DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE 2. LF UK A FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE

#### Souhrn

Neuroblastom je nádorem dětského věku, odvozeným z buněk neurální lišty. Jedná se o nádor velmi variabilního klinického i biologického chování. Průkaz některých genetických změn určuje prognózu onemocnění. U nádorů vysokého rizika nalzáme DNA diploidii a strukturální změny zahrnující také amplifikaci MYCN onkogenu. Naopak nádory nízkého rizika jsou DNA triploidní a prokazujeme u nich početní změny celých chromozómů. V současnosti je k průkazu těchto genetických změn používáno několik postupů zahrnujících klasické cytogenetické vyšetření, komparativní genomovou hybridizaci (CGH), fluorescenční in situ hybridizaci (FISH) a array CGH. Nově zaváděnou technikou je multiplexová, na ligaci závislá, amplifikační metoda (MLPA). Technika je založena na principu polymerázové řetězové reakce (PCR) ligovaných sond, které jsou hybridizovány k cílovým DNA sekvencím. MLPA je vysoce citlivá, přesná, spolehlivá a levná technika. Evropská skupina biologie neuroblastomu (ENAQUA) zařadila Neuroblastoma MLPA kit jako jeden ze standardních vyšetřovacích postupů pro průkaz genetických změn u neuroblastomu. Na našem pracovišti jsme prokázali vysokou shodu výsledků vyšetření metodami FISH, CGH a MLPA.

**Klíčová slova:** neuroblastom, chromosomální změny, FISH, genetické metody.

#### Summary

Neuroblastoma (NB) is a childhood cancer derived from neural crest cells, with a highly variable clinical course and biologic behavior. Several genomic imbalances correlate to prognosis in NB, with structural rearrangements, including MYCN amplification, in a near-diploid setting typically signifying high-risk tumours and numerical changes in a near-triploid setting signifying low-risk tumours. At present, many different techniques are used for detection of these copy number changes including standard chromosome karyotyping, comparative genomic hybridization (CGH), fluorescent in situ hybridization (FISH) and array CGH. Now, a new methodology called multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) has been developed. This new approach is based on polymerase chain reaction (PCR) amplification of ligated probes hybridized to target DNA sequences. MLPA is a highly sensitive, a rapid, accurate, reliable, and cost-effective. ENAQUA use neuroblastoma MLPA kit as a standard for detection genetic changes in neuroblastoma. We found high level concordance in FISH, CGH and MLPA investigations.

**Key words:** neuroblastoma, chromosome aberrations, FISH, genetic techniques.

#### Úvod

##### Neuroblastom

Neuroblastom je maligní embryonální nádor dětského věku odvozený z nezralých a nediferencovaných buněk neurální lišty osídlujících především paravertebrální sympatická ganglia nebo dřeň nadledviny. Příčina jeho vzniku není jednoznačně prokázána.

Je druhým nejčastějším solidním nádorem dětského věku (po nádorech CNS) s incidencí, která se, vzhledem k ostatním dětským nádorům, nezvyšuje a posledních 40 let se udává v rozmezí 7-10%. V zemích Evropy a severní Ameriky je nádor ročně diagnostikován u 8-9 dětí na 1 milión dětí mladších patnácti let. V poměru 1,2:1 je častější u chlapců než u dívek. Průměrný věk v době stanovení diagnózy se pohybuje kolem dvou let (36% pacientů je mladších 1 roku, 79% mladších 4 let a 97% pacientů onemocní do 10. roku života). Některé studie prokazují bifázickou distribuci v závislosti na věku

s prvním vrcholem do 1 roku a druhým vrcholem mezi 2.-4. rokem života. Věk je i významným prognostickým faktorem [1].

Většina, asi 70% primárních nádorů, vzniká v retroperitoneu, z nich polovina vychází z dřeň nadledviny a polovina z paraganglií a viscerálních sympatických ganglií břišní nebo pánevní oblasti. Zbývajících 25% vyrůstá z ganglií krční a hrudní oblasti. Není vzácné zasažení páteřního kanálu prorůstáním paravertebrálního nádoru skrz foramina intervertebralia (nádor tvaru přesýpacích hodin). Pánevní neuroblastomy nejsou časté (5%).

Neuroblastom je charakterizován značnou biologickou variabilitou. Od schopnosti samovolné regrese, přes spontánní nebo indukovanou diferenciaci v semimaligní ganglioneuroblastom nebo dokonce benigní ganglioneurom, až po mimořádně agresivní průběh s neovlivnitelnou progresí a letálním koncem. V typické maligní formě roste většinou rychle a má velkou tendenci me-

tastazovat - především do kostí, kostní dřeně, mízních uzlin a u nejmenších dětí (novorozenců a kojenců) do kůže a jater. V době stanovení diagnózy mají dvě třetiny pacientů detekovatelné metastázy (mnohdy jsou prvním příznakem nádoru) a více než polovina z nich má nepříznivou prognózu [2, 3].

Pacienti s nejpříznivější formou neuroblastomu jsou pouze sledováni v pravidelných intervalech po předchozí biopsii nádoru (část těchto nádorů samovolně regreduje nebo vyzraje v benigní formy) nebo léčení pouze chirurgicky - radikálním odstraněním nádoru (bez adjuvantní chemoterapie) a mají nejlepší léčebné výsledky. U pacientů s neuroblastomem nejvyššího rizika je indikována nejintenzivnější chemoterapie, chirurgická léčba, megachemoterapie s autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk, radioterapie a bioterapie, přesto 60-70% pacientů umírá.

Proto jsou nezbytné další kroky k nalezení efektivnější léčby a zlepšení přežití pacientů s agresivní formou neuroblastomu. K tomu je potřeba přesného vyhodnocení rizika a stanovení prognostického stagingu. Také pochopení genetických změn a změněných molekulárních cest podporujících onkogenezi neuroblastomu je nezbytné k vytvoření nových účinnějších a méně toxických léčebných postupů. K průkazu takových změn využíváme řadu molekulárně biologických metod. [4]

### Metody používané k průkazu genetických změn u neuroblastomu

Neuroblastom je jedním z prvních nádorů, kde byla prokázána amplifikace proto-onkogenu a její průkaz byl využit ve stratifikaci léčby [5, 6].

Cytogenetické nálezy získané u buněčných linií odvozených od agresivních neuroblastomů ukázaly přítomnost double minute chromatinových tělísek nebo homologně se barvící oblasti. Molekulární analýza odhalila, že se jedná o vysokou amplifikaci nového proto-onkogenu, který má vysoký stupeň homologie s dříve popsáním myc genem. Proto byl tento gen nazván N-myc [6, 7]. Významným nálezem bylo, že u neuroblastomových buněk, které mají amplifikaci N-myc onkogenu, často nalézáme také delecí 1p nebo nebalancovanou translokaci, která rovněž vede ke ztrátě oblasti 1p [8, 9]. Další vklad klasického cytogenetického vyšetření byl omezený, protože bylo obtížné získat kvalitní metafáze, a to především u nádorů, které neamplifikovaly N-myc onkogen. Nádory bez amplifikace N-myc reprezentují dvě třetiny všech neuroblastomů. Výhodou klasické cytogenetiky je možnost prokázat translokace, včetně translokací balancovaných. Přes všechna omezení je cytogenetické vyšetření v současné době velice využíváno, nejčastěji ve spojení s dalšími molekulárně biologickými postupy.

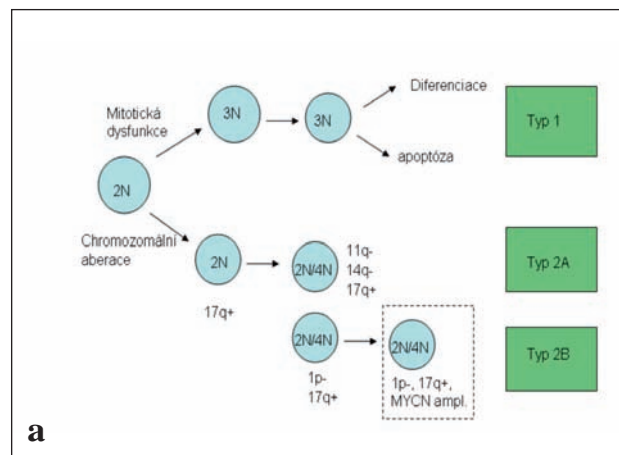
S rozvojem 24-colour M-FISH a SKY technik se toto vyšetření ještě zpřesnilo. Tato vyšetření prokázala gain 17q v četných buněčných liniích a ve vzorcích neuroblastomů vysokého rizika, často jako součást nebalancovaných translokací. Nejčastějšími partnery 17q byly oblasti 1p a 11q [10].

Zavedení fluorescenční in situ hybridizace (FISH) vedlo k přesnějšímu vyšetření většího množství neuroblastomů

a k novým poznatkům o genetických změnách u tohoto onemocnění, protože k této technice dostačují interfazická jádra a není tedy závislá na získání kvalitních mitóz. Užitečnost FISH je nejlépe možno dokumentovat na průkazu zmnožení celého chromozómu 17 nebo 17q, které jsou nejčastější genetickou změnou u neuroblastomu [11, 12]. FISH vyšetření je podle současných doporučení Evropské biologické skupiny neuroblastomu (ENAQUA) nezbytné pro průkaz amplifikace N-myc onkogenu, protože jako jediné z používaných technik umožňuje přesné posouzení počtu kopií sledovaného znaku v každém jádře. Při takovémto postupu jsme schopni zachytit amplifikaci N-myc onkogenu v ojediněle amplifikujících buňkách, ať už heterogenního nebo fokálního charakteru. Ty mohou tvořit jen velmi malou populaci mezi nádorovými buňkami. Stejně tak je FISH využívána v případech kdy nádorová populace tvoří méně jak 50% všech buněk nádoru.

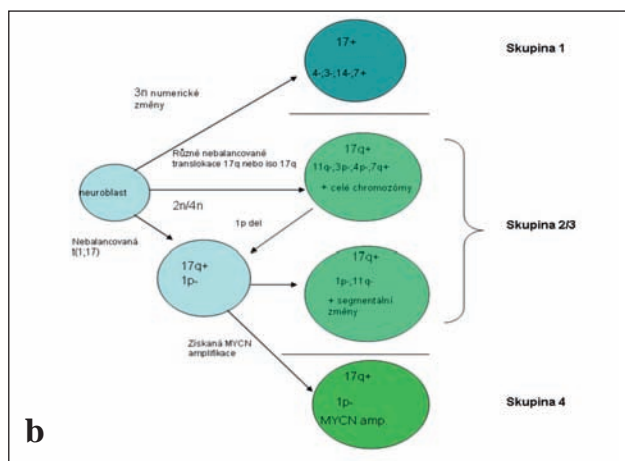
Komparativní genomová hybridizace (CGH) přinesla řadu nových poznatků u neuroblastomu. CGH umožnila rychle vyšetřit celý genom i tam, kde bylo neúspěšné cytogenetické vyšetření pro nesnadnost získat kvalitní mitózy. Výhodou je možnost využít k vyšetření zmražený nebo do parafinu zalitý materiál. Další analýza DNA získané z tkání neuroblastomů vedla k objevení významných genetických změn, které se u něho objevují častěji. Prokázaly se ztráty v oblastech, 3p, 11q, 14q případně 4p a zmnožení 17q [13-16].

Vyšetřením velkého množství nádorů byla získána data, na jejichž základě bylo možno rozdělit neuroblastomy do tří biologických podskupin. Příznivé, do které řadíme aneuploidní (nejčastěji triploidní) neuroblastomy, typické jsou změny celých chromozómů (ztráta chromozómu 3,4,9,11,14 a získ chromozómů 6,7,17,18) (podskupina 1). Další dvě skupiny jsou nepříznivé s delecí 11q a bez amplifikace N-myc onkogenu (podskupina 2A) nebo s amplifikací N-myc a delecí 1p36 (podskupina 2B). Zmnožení 17q je nejčastější změnou u podskupin 2A a 2B. Tato klasifikace byla ustanovena Broderem (obrázek č. 1a) [2]. Podobnou klasifikaci vytvořila Łastowska (obrázek č. 1b) [17].



**Obrázek č. 1.:** Rozdělení prognostických skupin neuroblastomu na základě prokázaných genetických změn Broder (2003)1a. Lastowska (2001) 1b.

## přehled



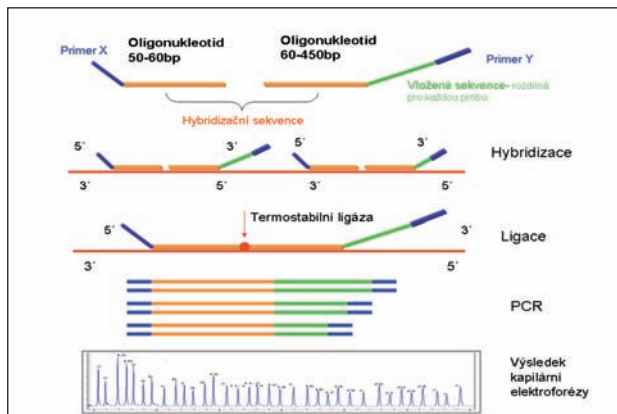
Ačkoli je CGH velice dobrá technika umožňující průkaz řady změn má také několik omezení. Jedná se o metodu, která je velice náročná časově, protože vyžaduje delší hybridizaci a následné karyotypické zpracování a vyhodnocení. Rozlišovací schopnost techniky je přibližně 10Mb pro rozlišení změny jedné kopie. CGH také neumožňuje průkaz balancovaných změn. [11, 18, 19].

Další technikou, která je v současnosti používána je array CGH (aCGH), jež mapuje genom pomocí hybridizace nádorové a kontrolní DNA k jednotlivým známým hybridizačním cílům, které tvoří krátké úseky DNA (reportér) přichycené ke sklíčku (podle typu reportérů rozdělujeme metody na BAC a oligonukleotidové). Tento postup odstraní karyotypování, zvýšil rozlišovací schopnosti této techniky a umožnil její všestrannější využití. Rozlišení u aCGH je dáno velikostí a počtem reportérů, které jsou použity při konstrukci metody. Celogenomové BAC metody mají rozlišení 1 Mb, ale i 100Kb. Můžeme však vybrat pouze námi sledovaný úsek (např. oblast 17q) a zde je možno dosáhnout podstatně vyššího rozlišení. Takto je například možné zkoumat místo zlomu u jednotlivých translokací, nebo koamplifikace jednotlivých genů. Podobně lze také využít oligonukleotidové metody, kde se množství reportérů pohybuje od 40 do 500 tisíc v jedné reakci, tak se dosáhne vyšší hustoty reportérů, mírnou nevýhodou je vyšší šum než u BAC metod. Metoda aCGH je rychlá a může poměrně detailně prokázat amplifikace, gain nebo delece v celém genomu nebo podrobněji v jeho části. Širšímu využití této metody v klinické praxi brání především její finanční náročnost [20, 21].

V současné době je nově zaváděným postupem MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), která využívá multiplexové PCR reakce k vyšetření až 45 specifických sekvencí, jež jsou amplifikovány současně v jedné reakci s použitím stejného páru primerů. Její výhodou je, že vyžaduje pouze malé množství DNA (asi 20-500 ng ideálně pak 50-200 ng). Technika je založena na principu PCR. Specifita je zajištěna dvěma sondami, které hybridizují na DNA těsně vedle sebe a na jejich konci je vždy stejný pár primerů, které nejsou homologní s lidskou DNA. Následuje ligace sondy a multiplex-PCR. Velikost kompletní sondy určuje velikost PCR produktu. (obrázek č. 2)

Produkty amplifikace jsou detekovány prostřednictvím kapilární elektroforézy. Velikost fragmentů je 130-490bp. Porovnáním množství produktů zkoumaných a kontrol-

ních genů získáme informaci o počtu kopií sledovaného znaku. Tato analýza je provedena pomocí softwarového zpracování.



Obrázek č. 2.: Schématické znázornění MLPA techniky

MLPA nevyžaduje zkušenost s mikroskopováním, tak jako FISH, ani znalost karyotypování, které je nezbytné u CGH. MLPA je multigenomickou technikou, a proto je nutný výběr zkoumaných znaků.

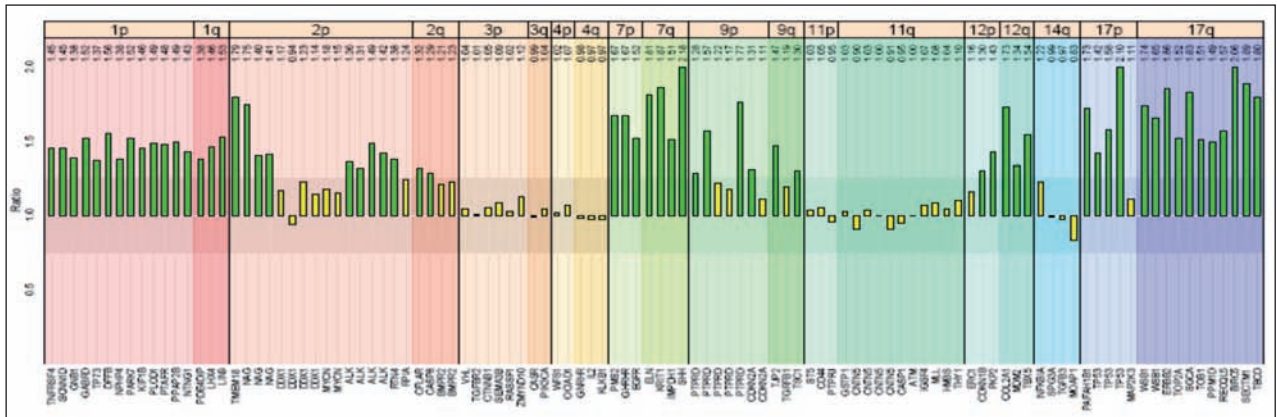
Pomocí této techniky lze prokázat nejenom delece nebo amplifikace, ale také známé bodové mutace a metylace genů [22, 23]. Metoda však stejně jako CGH neumožňuje průkaz balancovaných změn. Rovněž je na jejím základě obtížné rozlišení delece a imbalance.

U neuroblastomu používáme 3x 45 genů a jsme tak schopni obsáhnout oblast několika chromozómů. Toto vyšetření je možné uskutečnit během 2 dnů a jeho finanční náročnost je pouze 1500,-Kč. Je proto velice vhodný pro zařazení do rutinního provozu. Současný kit umožňuje vyšetření nejčastěji změněných oblastí u neuroblastomů, které mají, nebo mohou mít, prognostický význam (1p;1q;2p;2q3p;3q;4p;7p;7q;11p;11q;14p;14q;17p;17q). Vyšetření umožní zařadit pacienty do jednotlivých genetických typů na nízké (průkaz změn celých chromozómů), střední (přítomnost segmentárních změn např. gain 17q, del 11q) a vysoké riziko (amplifikace N-myc onkogenu a další přídatné změny), tak, jak bylo popsáno výše. (obrázek č. 3)

### Závěr a diskuse

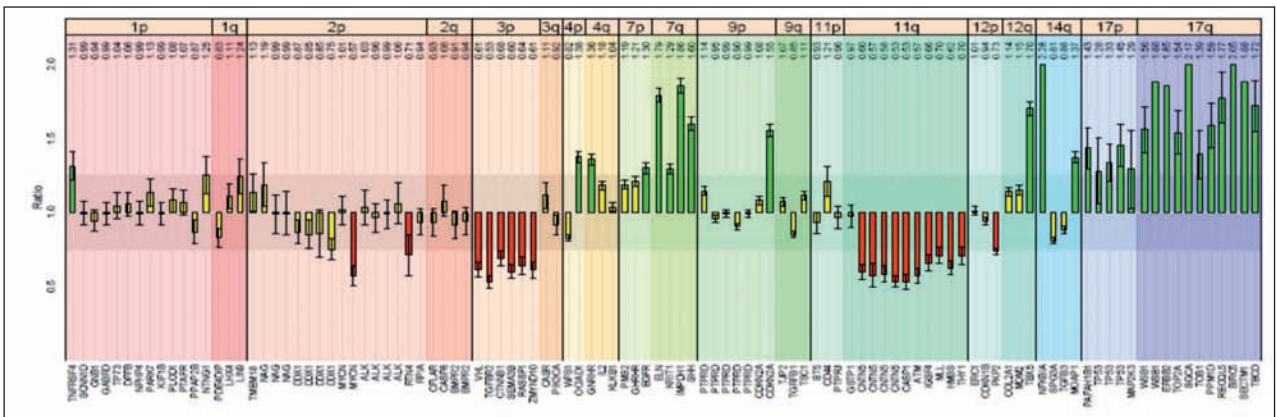
Práce využívající MLPA, FISH, CGH případně aCGH prokázaly dobrou shodu výsledků při jejich současném použití [24-26]. Všechny výše popsané metody lze proto s úspěchem využít pro průkaz genetických změn u neuroblastomu. Především proto, že převážná většina genetických změn (včetně změn určujících prognózu onemocnění) je nebalancovaných, a to včetně nalézáných translokací. V současné době neexistuje jedna technika, která by spojovala všechny výhody. Můžeme porovnat tyto metody z hlediska pracnosti, potřebného času, množství vyšetřených znaků a ceny vyšetření. Při porovnání náročnosti na zpracování, MLPA a aCGH je méně pracná než FISH a CGH. Podobně je tomu u časové náročnosti, kde nejdélší čas je nutný k CGH vyšetření, oproti tomu FISH, MLPA a aCGH je možno vyhodnotit za 2-3 dny. CGH a aCGH umožňují vyšetření celého genomu, naproti tomu MLPA pouze části chromozómů a FISH technika vyšetří 2-4 zna-

# přehled

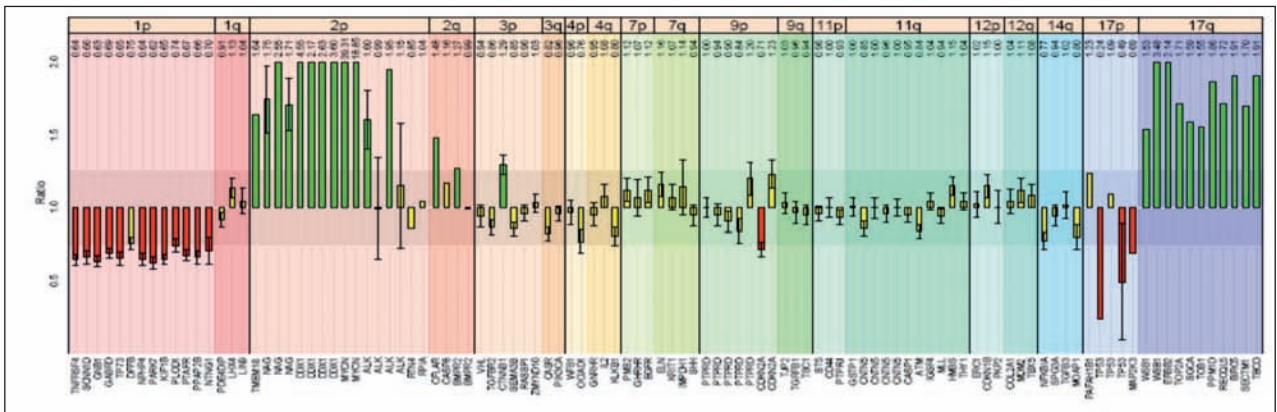


**Obrázek č. 3:** Vyšetření MLPA našich pacientů s neuroblastomem. Rozdělení do prognostických skupin podle Brodera (2003).

3a) Prognostická skupina 1. Jsou přítomny pouze změny celých chromozómů. Zmnožení chromozómů 1; 2; 9; 12; 17.



3b) Prognostická skupina 2A. Prokázali jsme segmentální změny bez amplifikace N-myc onkogenu, ale s delecí 11q. Delece 3p a 11q; zmnožení 7q; 17 a 17q.



3c) Prognostická skupina 2B, kde jsme našli segmentální změny a amplifikaci N-myc onkogenu. Delece 1p36; 17p, amplifikace N-myc onkogenu a zmnožení 17q.

technika	časová náročnost	směsná	množství znaků	cena
FISH	2 dny	ne	1-3 oblasti	nízká
CGH	4-5 dní	ano	pangenomická	střední
aCGH	2-3 dny	ano	pangenomická	vysoká
MLPA	2 dny	ano	multigenomická	nízká

**Tabulka č. 1.:** Charakteristika metod používaných k průkazu genetických změn u neuroblastomu.

ky (tabulka č. 1). Problémem MLPA a všech směrných metod (tedy s výjimkou FISH) je množství nádorových buněk ve vzorku, kde hladinou spolehlivosti je 55-60% nádorových buněk. Je rovněž obtížnější vyhodnotit aneuploidní, především pak triploidní, nádory (např. obtížné rozlišení delecí a imbalance). Pomocí CGH, aCGH a MLPA jsme schopni prokazovat pouze nebalancované změny v genomu, neprokážeme tak balancované translokace. FISH techniku využíváme také tam, kde není možná jednoznačná interpretace jiných metod (MLPA, CGH), nebo nám malý počet nádorových buněk v nádoru neumožní použití směrných technik.



Evropská biologická skupina neuroblastomu (ENAUQA), jejímiž jsme členy, se podílela na vývoji a stále spolupracuje na zdokonalení MLPA kitu, který bude používán jako standart této skupiny. Tato standardizace umožní jednotné vyšetření stovek nádorů ve většině zemí Evropy. Jejich statistické vyhodnocení může přinést jednoznačné posouzení významu jednotlivých biologických znaků u neuroblastomu.

Naše první zkušenosti s touto technikou u 10 neuroblastomů jsou velmi povzbudivé a shoda mezi CGH a MLPA výsledky je okolo 90-95%. Výsledky vyšetření nejdůležitějších znaků (del 1p36, amplifikace N-myc onkogenu a gain 17q) pomocí FISH, CGH a MLPA byly ve všech případech shodné.

**Projekt byl podpořen VZ FNM 00064203**

### Literatura:

1. Breslow N, McCann B, Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res*, 1971; 31(12): 2098-103.
2. Brodeur GM, Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*, 2003; 3(3): 203-16.
3. Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL, Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist*, 2003; 8(3): 278-92.
4. Vícha A, Eckschlager T, Metody molekulárně cytogenetického vyšetření v klinické onkologii *Praktický lékař*, 2005; 85(7): 387-390.
5. Schwab M, Oncogene amplification in solid tumors. *Semin Cancer Biol*, 1999; 9(4): 319-25.
6. Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH, et al., Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature*, 1983; 305(5931): 245-8.
7. Alitalo K, Schwab M, Lin CC, et al., Homogeneously staining chromosomal regions contain amplified copies of an abundantly expressed cellular oncogene (c-myc) in malignant neuroendocrine cells from a human colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983; 80(6): 1707-11.
8. Brodeur GM, Sekhon G, Goldstein MN, Chromosomal aberrations in human neuroblastomas. *Cancer*, 1977; 40(5): 2256-63.
9. Maris JM, Weiss MJ, Guo C, et al., Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 2000; 18(9): 1888-99.
10. Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Combaret V, et al., Combined 24-color karyotyping and comparative genomic hybridization analysis indicates predominant rearrangements of early replicating chromosome regions in neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 2003; 141(1): 32-42.
11. Plantaz D, Vandesompele J, Van Roy N, et al., Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of stage 4 neuroblastoma reveals high frequency of 11q deletion in tumors lacking MYCN amplification. *Int J Cancer*, 2001; 91(5): 680-6.
12. Van Roy N, Laureys G, Cheng NC, et al., 1;17 translocations and other chromosome 17 rearrangements in human primary neuroblastoma tumors and cell lines. *Genes Chromosomes Cancer*, 1994; 10(2): 103-14.
13. Guo C, White PS, Hogarty MD, et al., Deletion of 11q23 is a frequent event in the evolution of MYCN single-copy high-risk neuroblastomas. *Med Pediatr Oncol*, 2000; 35(6): 544-6.
14. Lastowska M, Viprey V, Santibanez-Koref M, et al., Identification of candidate genes involved in neuroblastoma progression by combining genomic and expression microarrays with survival data. *Oncogene*, 2007; 26(53): 7432-44.
15. Theobald M, Christiansen H, Schmidt A, et al., Sublocalization of putative tumor suppressor gene loci on chromosome arm 14q in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999; 26(1): 40-6.
16. Vícha A, Eckschlager T, Molekulární biologie neuroblastomu. *Klinická onkologie*, 2005; 18(5): 159-165.
17. Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al., Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol*, 2001; 19(12): 3080-90.
18. Schleiermacher G, Michon J, Huon I, et al., Chromosomal CGH identifies patients with a higher risk of relapse in neuroblastoma without MYCN amplification. *Br J Cancer*, 2007; 97(2): 238-46.
19. Bedrnicek J, Vícha A, Jarosova M, et al., Characterization of drug-resistant neuroblastoma cell lines by comparative genomic hybridization. *Neoplasma*, 2005; 52(5): 415-9.
20. Johnson NA, Hamoudi RA, Ichimura K, et al., Application of array CGH on archival formalin-fixed paraffin-embedded tissues including small numbers of microdissected cells. *Lab Invest*, 2006; 86(9): 968-78.
21. Michels E, Vandesompele J, Hoebeeck J, et al., Genome wide measurement of DNA copy number changes in neuroblastoma: dissecting amplicons and mapping losses, gains and breakpoints. *Cytogenet Genome Res*, 2006; 115(3-4): 273-82.
22. Kurzawski G, Suchy J, Lener M, et al., Germline MSH2 and MLH1 mutational spectrum including large rearrangements in HNPCC families from Poland (update study). *Clin Genet*, 2006; 69(1): 40-7.
23. Procter M, Chou LS, Tang W, et al., Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem*, 2006; 52(7): 1276-83.
24. Higgins AW, Alkuraya FS, Bosco AF, et al., Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the developmental genome anatomy project. *Am J Hum Genet*, 2008; 82(3): 712-22.
25. Mensink HW, Kilic E, Vaarwater J, et al., Molecular cytogenetic analysis of archival uveal melanoma with known clinical outcome. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008; 181(2): 108-11.
26. Moerland E, van Hezik RL, van der Aa TC, et al., Detection of HER2 amplification in breast carcinomas: comparison of Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) and Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) combined with automated spot counting. *Cell Oncol*, 2006; 28(4): 151-9.

Korespondenční adresa:

Vícha Aleš

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84 Praha 5 Motol

e-mail: ales.vicha@lfmotol.cuni.cz

tel.: 604838959

Došlo / Submitted: 24. 4. 2008

Přijato / Accepted: 4. 7. 2008

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

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

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

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

## OKAMŽITÁ REKONSTRUKCE PRSU A RADIOTERAPIE

### IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTION AND RADIOTHERAPY

RŮŽIČKOVÁ J.<sup>1</sup>, COUFAL O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE LF MU A MOÚ, BRNO

<sup>2</sup>ODDĚLENÍ CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE A KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE LF MU A MOÚ, BRNO

#### Souhrn:

Od osmdesátých let minulého století docházelo ve světě k rozšiřování metody okamžitých mamárních rekonstrukcí u pacientek s karcinomem prsu. Nyní se však mění indikační kritéria pro adjuvantní radioterapii hrudní stěny a do popředí vyvstává problém interference rekonstrukce a radioterapie. Ozáření rekonstruovaného prsu zvyšuje četnost komplikací a zhoršuje dlouhodobé kosmetické výsledky. Pokud je radioterapie onkologicky indikována, měla by být podána bez ohledu na rekonstrukci. Proto je lépe v případě nutnosti radioterapie rekonstrukci odložit. Většinou je ale před operací obtížné nutnost radioterapie odhadnout, kritéria vycházejí z definitivního histopatologického vyšetření operačního resektátu. Celosvětově tak dochází k mírnění někdejšího rekonstrukčního entuziasmu. Onkologové musí být s tématem okamžitých mamárních rekonstrukcí dobře obeznámeni, aby mohli poskytovat pacientkám realistické informace a přitom jim nebránili v odstraňování nepříznivých kosmetických následků onkologické léčby. V textu je uveden literární přehled nejdůležitějších poznatků o této problematice.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, rekonstrukce prsu, adjuvantní radioterapie.

#### Summary:

Immediate breast reconstruction has become widespread in breast cancer patients since the eighties of the last century. Now the criteria for adjuvant chest wall radiotherapy are changing as the problem of interference between reconstruction and radiotherapy appears. The irradiation of a reconstructed breast increases complication rate and worsens long-term cosmetic results. If radiotherapy is needed, it should be given regardless of reconstruction and delayed, instead immediate, breast reconstruction is preferable. However, the necessity of radiotherapy is rather difficult to predict before surgery as the criteria arise from the definitive histopathologic examination. Consequently, the former reconstruction enthusiasm has been moderated. Oncologists should be familiar with immediate reconstruction issues in order to provide their patients with realistic information and not hinder reduction of negative esthetic side effects of oncological treatment. A survey of the most important literature concerning this issue is presented in the article.

**Key words:** breast cancer, breast reconstruction, adjuvant radiotherapy.

#### Úvod

Okamžité mamární rekonstrukce začaly být pacientkám s karcinomem prsu ve větší míře nabízeny v osmdesátých letech minulého století, především v USA. Došlo k rozvoji techniky kůži šetřící mastektomie, kdy rekonstrukce lalokem nebo implantátem umožňuje dosáhnout vynikajících kosmetických výsledků. Spojení ablační i rekonstrukční operace do jedné doby se tak jevílo velmi výhodně a okamžité rekonstrukce zaznamenaly značný rozmach. Ženy po mastektomii tehdy zpravidla nebyly indikovány k adjuvantní radioterapii, neboť se předpokládalo, že ozáření nezlepšuje přežití. V devadesátých letech se však názory na indikaci adjuvantní radioterapie začaly měnit. Byly publikovány výsledky randomizovaných studií demonstrujících její benefit pro přežití. Závěry těchto studií byly shrnuty v ASCO doporučeních v roce 2001 [1]. S narůstajícím počtem rekonstruovaných pacientek indikovaných k adjuvantní radioterapii vyvstával do popředí problém interference rekonstrukčních a radioterapeutických postupů. Ze stra-

ny radiačních onkologů zejména otázka, zda je možno adekvátně ozářit hrudní stěnu i v přítomnosti rekonstruovaného prsu, ze strany plastických chirurgů zase obava z nežádoucího vlivu radioterapie na rekonstruovaný prs. Vždy existoval konsensus, že pokud je radioterapie indikována, pak by měla být aplikována bez ohledu na proběhlou rekonstrukci.

V Masarykově onkologickém ústavu se operuje ročně přibližně 600 pacientek s karcinomem prsu. Díky mamografickému screeningu přibývá klinických stadií I a II, kdy je metodou volby parciální mastektomie následovaná radioterapií [2], nicméně u asi 150 žen je nutná totální mastektomie. Takové pacientky jsou potenciálními kandidátkami rekonstrukčního výkonu. Zatímco odložené rekonstrukce se na pracovištích plastické chirurgie staly i v ČR vcelku běžnou realitou, rekonstrukce okamžité u nás patří stále spíše k výjimečným postupům. Přibývá však žen, které se o možnost okamžité rekonstrukce samy aktivně zajímají již před primárním chirurgickým zákrokem. Setkáváme se i s případy, kdy

žena odmítá jakoukoliv onkologickou léčbu, pokud by měla o prs přijít. Tento trend nás nutí seriózně se problematikou okamžitých rekonstrukcí zabývat a zařadit je do našeho spektra možností onkologické léčby karcinomu prsu. Odhlédneme-li od problémů organizačního charakteru (nutnost spolupráce onkochirurga a plastického chirurga s příslušnými dovednostmi a instrumentáři), je třeba mít na mysli i výše zmíněný vzájemný vliv rekonstrukce a radioterapie. Okamžitou rekonstrukci nabízíme v současné době především těm ženám, u nichž se adjuvantní radioterapie nepředpokládá. Nejčastějšími a nejvhodnějšími kandidátkami jsou ženy s rozsáhlým duktálním karcinomem in situ nebo menšími multicentrickými karcinomy, eventuálně pacientky s lokální recidivou v prsu, který již byl v minulosti ozářen. Protože však konečná kritéria pro adjuvantní radioterapii vyvstanou až z definitivního vyšetření operačního resektátu, lze očekávat situaci, kdy u pacientky po rekonstrukci bude indikace adjuvantní radioterapie stanovena až následně po chirurgickém výkonu. Vzniká otázka, zda je možné oblast rekonstruovaného prsu ozařovat, jaké komplikace lze očekávat a jaké je vlastně optimální časování rekonstrukce pokud nelze nutnost radioterapie předem vyloučit. Abychom se na tuto situaci připravili, snažili jsme se prozkoumat dostupná literární data, která by bylo možné využít pro naši klinickou praxi.

### Indikace radioterapie po totální mastektomii

Adjuvantní radioterapie snižuje riziko lokální recidivy po mastektomii přibližně o dvě třetiny [3-8]. V literatuře lze nalézt nejméně 18 randomizovaných studií s více než 6300 pacientkami, které srovnávaly systémovou chemoterapii samotnou a systémovou chemoterapii s radioterapií. Tři z nich (Danish Breast Cancer Group trials 82b a 82c a British Columbia trial) a další dvě metaanalýzy prokázaly u pacientek s pozitivními uzlinami statisticky významný vliv radioterapie i na prodloužení specifického a celkového přežití [1,3-8]. Lokálně-regionální recidiva po mastektomii se nejčastěji objevuje v oblasti hrudní stěny (50 %), proto se hrudní stěna ozařuje ve všech případech, kdy je přítomna jakákoliv indikace k adjuvantní radioterapii [9]. Druhým nejčastějším místem relapsu (33 %) je nadklíčková a podklíčková oblast (III. etáž axily). Riziko recidivy v axile je velmi nízké, pokud byla kompletně disekována (0 – 3 %) [10]. Zatímco po parciální mastektomii je indikováno adjuvantní ozáření prakticky vždy, indikace radioterapie po totální mastektomii vychází z přítomnosti rizikových faktorů.

**1. Pozitivní uzliny:** Obligátní indikací k ozáření hrudní stěny a nadklíčku je postižení čtyř a více axilárních uzlin. Na základě výsledků několika nedávno publikovaných randomizovaných studií, které prokázaly přínos radioterapie v bezpříznakovém i celkovém přežívání u všech pacientek s pozitivními uzlinami [4,5,6], je nyní dle poslední verze NCCN guidelines (V.2.2008) doporučováno důrazně uvažovat o ozáření hrudní stěny a nadklíčku i v případě pozitivivity 1 – 3 uzlin [11]. Přesnější kritéria indikace radioterapie u této podskupiny pacientek však

nejsou jednotná. Dle našeho protokolu ozařujeme pacientky s 1 – 3 pozitivními uzlinami v případě, že jsou přítomny některé z dalších rizikových faktorů: lymfangioinvasie, věk < 40 let, přítomnost extrakapsulárního šíření, stupeň diferenciacie nádoru G3, nebo pokud byla aplikována neoadjuvantní chemoterapie [9].

**2. Negativní uzliny:** Pokud byly exstirpované uzliny negativní a nádor větší než 5 cm (T3) nebo byly pozitivní okraje exstirpátu tumoru, je indikována radioterapie na hrudní stěnu. Radioterapie hrudní stěny je zvažována i u menších nádorů, pokud byly těsné okraje (< 1 mm). Po totální mastektomii tedy adjuvantní radioterapie na oblast hrudní stěny není indikována jednoznačně pouze v případě negativních uzlin, tumoru ≤ 5 cm a okrajů ≥ 1 mm [9,11]. Většina pacientek po mastektomii podstupuje rovněž systémovou adjuvantní chemoterapii. Radioterapie je v indikovaných případech zahajována bezprostředně po ukončení chemoterapie, tj. 5 – 6 měsíců od operace.

### Účinky radioterapie na tkáň

Účinkem ionizujícího záření na zdravé tkáň vznikají postradiační reakce, které se dělí na časné a pozdní.

**1. Časné (akutní) postradiační reakce** se objevují v průběhu léčby či bezprostředně po jejím dokončení, jsou přechodné a odeznívají nejpozději do tří měsíců od ukončení léčby. Akutní postradiační reakce zasahuje tkáň, které jsou charakterizovány častým dělením kmenových buněk a ze kterých vznikají diferenciací zralé funkční buňky s omezenou životností. Takovou tkání je v tomto případě kůže hrudní stěny, kde lze pozorovat erytém a otok; kůže se může olupovat, vzniká suchá deskvamace pokožky. V některých případech, především v oblasti kožních záhybů, dochází i k vlhké deskvamacii.

**2. Pozdní (chronické) postradiační reakce** se vyvíjí během měsíců a let. Typicky se zvyrazňují v prvních několika letech, ale mohou progredovat dále i po pěti letech; poškození zpravidla zůstává trvalé. Týká se tkání s pomalým buněčným obratem, jako je tkáň vazivová, cévní, svalová a kostní. Pozdní reakce mají charakter atrofie, častá je nadprodukce kolagenu vedoucí k typické postradiační fibróze a změně drobných zásobujících cév. Poškozením kožních cév tak vznikají teleangiektázie, kůže je atrofická, podkožní vazivo reaguje retrakcí tkáně (fibrózou), v tukové tkáni může vzniknout tuková nekróza [12].

I při použití moderních ozařovacích přístrojů a technik nelze tyto nežádoucí účinky ionizujícího záření na zdravé tkáň zcela eliminovat. V terénu rekonstruovaného prsu patří mezi akutní komplikace zejména cévní trombóza, částečné nebo úplné odhojení laloku, nekróza laloku a lokální problémy s hojením. Nejčastěji se vyskytujícími pozdními komplikacemi jsou tuková nekróza nebo ztráta objemu laloku, fibróza laloku, případně kapsulární kontraktura při použití implantátu. Závažnost pozdních postradiačních změn závisí na celkové dávce, jednotlivé dávce, použití ozařovací techniky, použití bolusu (tkáňově ekvivalentního materiálu) ke zvýšení dávky na kůži a energii fotonového či elektronového

záření. V době lineárních urychlovačů lze očekávat výrazně nižší úroveň radiační toxicity ve srovnání s dobou kobaltů či dokonce rtg záření.

### Časování a technické řešení mamární rekonstrukce

Rekonstrukce prsu je zpravidla vícestupňový proces. Může být zahájen současně s mastektomií – okamžitá rekonstrukce, nebo v druhé době po ukončení komplexní onkologické léčby – odložená rekonstrukce. Prs může být rekonstruován pomocí vlastní tkáň, lalokem (autologní rekonstrukce), pomocí implantátu (alogenní rekonstrukce) nebo kombinací obou metod. Pro autologní rekonstrukce se využívá nejčastěji tkáň z podbřišku, buď ve formě stopkovaného nebo volného laloku TRAM (transverse rectus abdominis muscle), nebo nověji perforátorového volného laloku vyživovaného z dolních epigastrických cév (DIEP – deep inferior epigastric artery perforator). Méně často se používá lalok ze širokého zádového svalu (musculus latissimus dorsi), eventuálně lalok z oblasti hýždí. V případě alogenní rekonstrukce je implantát nutno umístit submuskulárně (pod velký prsní sval), samotná kůže nezajistí jeho dostatečné krytí. Vložení definitivního implantátu v tom případě zpravidla předchází tkáňová expanze pomocí tkáňového expandéru po dobu několika měsíců.

### Kombinace rekonstrukce a radioterapie

Kombinací dvou základních rekonstrukčních metod a časování rekonstrukce vzhledem k radioterapii připadají v úvahu 4 varianty:

#### 1. Autologní rekonstrukce po předchozí radioterapii.

Onkologické hledisko zde není relevantní, protože adjuvantní radioterapie již byla aplikována. Na ozářenou hrudní stěnu se chirurgicky přenese neozářená tkáň laloku. Při této posloupnosti bylo u klasických stopkovaných laloků TRAM prokázáno pouze nevýrazně zvýšené riziko časných pooperačních komplikací – tukových nekrotéz a ranných infekcí [13]. Komplikace u volných laloků mohou vyplývat také z radiačního poškození příjmových cév (vasa thoracica interna), eventuálně z horšího přihojování laloku do ozářeného okolí. Nicméně se jedná o nejméně problematický postup a u žen indikovaných k radioterapii je odložená rekonstrukce lalokem na většině pracovišť metodou první volby.

#### 2. Alogenní rekonstrukce po předchozí radioterapii.

Rekonstrukce implantátem v ozářeném terénu je vysoce problematická. Vzhledem ke snížené elasticitě tkání existuje značné riziko selhání tkáňové expanze. Pokud se expanze zdaří, dochází často ke kapsulárním kontrakturám nebo malpozici či extruzi implantátu, takže nelze očekávat příznivý kosmetický efekt [14,15]. Pouhá rekonstrukce cizím materiálem je tak v ozářeném terénu považována za prakticky kontraindikovanou [11]. Pokud pacientka nemá na břicho dostatek vlastní tkáň, doporučuje se spíše kombinovaná metoda současného použití implantátu a laloku ať už bez jeho expanze, nebo s expanzí. Nejvýhodnějším lalokem je pro tyto účely patrně stejnostranný m. latissimus dorsi, který disponuje plochou dostatečnou k překrytí implantátu i kvalitním cévním zásobením [16,17]. Kombinovaný postup

s sebou však, bohužel, nese obecné nevýhody autologní i alogenní rekonstrukce, tzn. operační zásah do jiné oblasti těla a přítomnost cizího materiálu s rizikem infekce či vzniku fibrózní kapsuly. Kůže z oblasti zad se od přirozené kůže přední strany hrudníku poněkud liší, takže výsledný vzhled může působit dojmem „záplátování“. Přes uvedené nevýhody může u některých žen po radioterapii představovat kombinovaná metoda jedinou reálnou možnost náhrady prsu.

#### 3. Adjuvantní radioterapie po autologní rekonstrukci.

Pokud radioterapie následuje po rekonstrukci, je na místě i otázka radioterapeutická, zda lze hrudní stěnu za přítomnosti rekonstruovaného prsu onkologicky adekvátně ozářit. Na toto téma publikovala pouze pracovní skupina z M.D. Anderson Cancer Center. Konstatují, že mohou existovat určité problémy při plánování radioterapie, zejména pokud jde o ozáření oblasti parasternálních uzlin s dostatečným vykrytím oblasti srdce a plic [18,19]. Z onkologického hlediska ovšem není zcela zřejmé, zda musejí být parasternální uzliny skutečně ozařovány, a tak je aspekt kvality podané radioterapie v literatuře spíše pomíjen. Téma negativního vlivu radioterapie na rekonstruovaný prs je naproti tomu zmínováno často. Tran a kol. prováděli srovnávací studii u pacientek, které podstoupily autologní rekonstrukce TRAM lalokem. Porovnávali časnou a pozdní komplikace u skupiny 70 pacientek, které podstoupily odloženou rekonstrukci po proběhlé radioterapii a u 32 pacientek, které měly okamžitou rekonstrukci před radioterapií. Zatímco incidence akutních nežádoucích účinků se nelišila v obou skupinách, incidence pozdních nežádoucích účinků byla signifikantně vyšší ve skupině s okamžitou rekonstrukcí a 28 % pacientek vyžadovalo následnou operaci [20]. Podobně Rogers dokumentuje horší výsledky okamžité rekonstrukce pomocí DIEP laloku ve skupině pacientek s radioterapií ve srovnání se skupinou bez radioterapie [21]. V podobném smyslu vyznívají i některé další publikované práce [22,23].

#### 4. Adjuvantní radioterapie po alogenní rekonstrukci.

Kromě zmíněné otázky kvality podané radioterapie existují i zde důkazy o negativním vlivu radioterapie na výsledek rekonstrukce. Přesto má rekonstrukce implantáty u pacientek s očekávanou radioterapií ve světě některé zastánce. Cordeiro a kol. z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) v New Yorku publikovali zkušenosti s okamžitou rekonstrukcí prsu expandérem/implantátem na velkém souboru pacientek. V době mastektomie je implantován expandér, který je postupně plněn v průběhu adjuvantní chemoterapie. Po skončení chemoterapie je vyměněn za definitivní implantát, následuje radioterapie, která je aplikována na hrudní stěnu včetně implantátu a nadklíčkovou oblast. I když byly pozorovány častější komplikace ve skupině žen s následnou radioterapií, kosmetický výsledek a spokojenost pacientek zůstala relativně vysoká. Autoři z MSKCC proto doporučují okamžitou rekonstrukci nabídnout všem pacientkám, zvláště těm, které nejsou vhodnými kandidátkami pro autologní rekonstrukci [24,25]. Naproti tomu Spear a Onyewu z Georgetown University Medical Center ve Washingtonu publikova-

li studii, ve které 47,5 % (19 ze 40) pacientek, které podstoupily rekonstrukci pomocí expandérů/implantátů plněných fyziologickým roztokem a potom byly ozářeny (před, během nebo až po tkáňové expanzi), muselo absolvovat další korekční operaci tkáňovým lalokem v důsledku kapsulární kontraktury, špatného kosmetického výsledku či hrozící extruze. Autoři považují četnost komplikací za příliš vysokou a navrhují používat ke krytí implantátu lalok z m. latissimus dorsi, který zabrání radiací indukované kontraktuře [26]. I jiní autoři potvrzují významný vliv ozáření na četnost komplikací po alogenních rekonstrukcích [27,28]. Čerstvě publikovaná práce srovnávající nepříznivý efekt adjuvantní radioterapie na výsledek autologních a alogenních rekonstrukcí uzavírá, že po rekonstrukci implantátem je riziko komplikací v důsledku radioterapie ještě vyšší než po rekonstrukci lalokem [29].

### Diskuse

Z literárního přehledu jednoznačně vyplývá, že okamžitá mamární rekonstrukce a radioterapie spolu nepříznivě interferují. Nezdá se, že by hlavním problémem byla nemožnost adekvátně ozářit hrudní stěnu za přítomnosti rekonstruovaného prsu. Významnější je spíše negativní vliv radioterapie na dlouhodobé výsledky rekonstrukce. Otázku bychom mohli zjednodušeně pojmenovat jako technický problém plastických chirurgů a příliš se jí nezabývat. Nicméně ženy s karcinomem prsu okamžitou rekonstrukci zvažují v době, kdy jsou v péči onkologů resp. chirurgů zabývajících se onkologickou problematikou. I lékaři těchto odborností tedy musí být s možnostmi a riziky jednotlivých rekonstrukčních postupů dobře obeznámeni, aby mohli pacientkám poskytovat správné informace.

Z nežádoucích účinků radioterapie jsou pro rekonstrukci významnější účinky pozdní. Ve tkáni prsu rekonstruovaného lalokem se projevují poměrně výrazně, protože je zde malý buněčný obrat. Většina používaných laloků (TRAM, DIEP) jsou laloky nízkoprůtokové, sestávají převážně z kůže a podkožního tuku a s odstupem několika let po radioterapii mají tendenci k fibróze a srašťování. Od nich se odlišuje lalok z m. latissimus dorsi, který je zčásti tvořen svalem a jeho stopka poskytuje poměrně dobré prokrvení. I proto bývá zvažován jako vhodné řešení pro autologní rekonstrukci pacientek s menšími prsy, u nichž bude následovat radioterapie [30]. Dlouhodobé výsledky rekonstrukce implantátem závisí do značné míry na vrstvě tkáně, která implantát (a jeho fibrózní kapsulu) překrývá a na její odolnosti vůči ozáření. Při čistě alogenní rekonstrukci je implantát kryt pouze kůží a tenkou vrstvou expandovaného velkého prsního svalu. Ozáření proto s sebou nese výrazné riziko komplikací spojených se špatným kosmetickým výsledkem. Je-li u ženy s indikací radioterapie použití implantátu nezbytné, pak je jistější překrýt jej lalokem z m. latissimus dorsi, který zvýší tloušťku krycí vrstvy a je poměrně odolný k vlivům radioterapie.

Co z uvedených skutečností vyplývá pro přístup onkologa k mamárním rekonstrukcím? Vcelku bezproblémová je okamžitá rekonstrukce u žen, kde můžeme

adjuvantní radioterapii dopředu vyloučit, např. u lokálních recidiv po parciálních mastektomiích, kdy již byl prs ozářen. Rozhodnutí o časování rekonstrukce by pak mělo záležet pouze na preferencích pacientky, samozřejmě za předpokladu, že je onkologické pracoviště schopno z technicko-organizačního hlediska okamžitou rekonstrukci poskytnout. Takových případů je však výrazná menšina. Pokud adjuvantní radioterapii předpokládáme, měla by být rekonstrukce odložena na pozdější dobu. Jako nejspolehlivější postup se jeví odložená rekonstrukce pomocí vlastní tkáně. Bohužel, definitivní podklady k indikační rozvaze o adjuvantní terapii obdržíme až s výsledkem histologického vyšetření po mastektomii. Na nutnost radioterapie lze tak usuzovat pouze z předoperačních klinických, mamografických a ultrazvukových nálezů a podle punkční biopsie. Z hlavních kritérií pro adjuvantní radioterapii lze relativně dobře odhadnout velikost primárního nádoru (T1, T2 versus T3). Pozitivní resekcí okraje nejsou po totální mastektomii příliš časté, zejména pokud se dbá na excizi kůže tam, kde nádor leží v její bezprostřední blízkosti. Obtížné je však klinicky posoudit stav regionálních mízních uzlin. Při jednoznačných známkách metastatického postižení lze indikaci radioterapie spíše předpokládat, nicméně klinicky a ultrazvukově negativní nález v axile uzlinové postižení nevyklučuje. Zpřesnění v tomto ohledu může přinést sentinelová biopsie (SLNB). Na některých světových pracovištích se o časování rekonstrukce rozhoduje na základě peroperačního vyšetření sentinelové uzliny, toto je ale v našich podmínkách zatím nereálné, zejména z organizačních důvodů. Nabízí se sentinelová biopsie s odstupem asi 2 – 3 týdny před mastektomií se zvažovanou rekonstrukcí. Postup byl v literatuře referován jako tzv. „premastectomy SLNB“ [30]. Situaci však komplikuje ještě nejednotnost používaných indikačních kritérií. Pokud by kritériem pro podání radioterapie byla už i jediná postižená uzlina, pak by byl výsledek sentinelové biopsie určující. Těžko však při pozitivní sentinelové uzlině lze odhadnout, budou-li v axile čtyři nebo více postižených uzlin. Autoři z Louisville publikovali index, který může pravděpodobnost více postižených axilárních uzlin upřesnit. Bere v úvahu počet pozitivních sentinelových uzlin, podíl pozitivních sentinelových uzlin ze všech odebraných sentinelových uzlin a velikost primárního nádoru [31]. Vždy však půjde pouze o odhad s určitou mírou přesnosti. Další možností, jak se s nejistou indikací adjuvantní radioterapie vyrovnat, je metoda označená jako odloženě-okamžitá rekonstrukce. V první době je provedena kůží šetřící mastektomie a pod pektorální sval je vložen expandér naplněný fyziologickým roztokem. S odstupem dvou týdnů, po obdržení definitivní histologie a rozhodnutí o radioterapii, je u žen, které nepotřebují ozařování, provedena okamžitá rekonstrukce ať již implantátem, nebo lalokem. U pacientek, u nichž je adjuvantní radioterapie nutná, je těsně před radioterapií expandér vypuštěn a znovu postupně napouštěn po odeznění akutní postradiační reakce. Následuje odložená rekonstrukce prsu [32]. Metoda je v našich podmínkách problematická zejména pro relativně vysoké náklady na

tkáňový expandér, který by si v případě tohoto netradičního postupu zřejmě musela hradit sama pacientka a navíc odpadá výhoda jedné narkózy při okamžité rekonstrukci.

Na našem pracovišti s ženami indikovanými k totální mastektomii možnost okamžité rekonstrukce diskutujeme. Pro pacientky, které o ní uvažují, vytvoříme orientační odhad nutnosti adjuvantní radioterapie na základě klinických nálezů. Při prakticky nulové pravděpodobnosti indikace radioterapie se jim snažíme okamžitou rekonstrukci umožnit. Operaci provádí plastický chirurg ve spolupráci s onkochirurgem. Pokud nutnost ozáření nelze dopředu příliš odhadnout, tj. u pacientek s drobnějšími nádory a klinicky negativními uzlinami, saháme k biopsii sentinelové uzliny asi 2–3 týdny před mastektomií. Pacientky s negativní sentinelovou uzlinou pak mohou rovněž bez velkého rizika okamžitou rekonstrukci podstoupit. Pacientky s pozitivní sentinelovou uzlinou upozorníme na značné riziko nutnosti adjuvantní radioterapie a na negativní vlivy, které může mít na rekonstruovaný prs. Těmto ženám doporučujeme vyčkat na odloženou rekonstrukci. Nicméně pokud poúčená pacientka na okamžitou rekonstrukci trvá, tak ji neodpíráme.

### Závěr

Každá pacientka indikovaná k mastektomii je potenciální kandidátkou mamární rekonstrukce. Bohužel, adjuvantní radioterapie zhoršuje dlouhodobé výsledky okamžitých rekonstrukcí. V případě nutnosti podání radioterapie na hrudní stěnu je tedy vhodné rekonstrukci prsu odložit. Pokud pacientka trvá na okamžité rekonstrukci a současně je indikována adjuvantní radioterapie, nevyhne se ozáření rekonstruovaného prsu. Pacientka musí být ještě před operací informována o pravděpodobnosti vzniku takové situace a o rizicích spojených s ozářením rekonstruovaného prsu. Sama rozhodne, zda i přes riziko zvýšené četnosti komplikací a zhoršených dlouhodobých výsledků okamžitou rekonstrukci podstoupí. Přestože psychologické a kosmetické výhody okamžité rekonstrukce jsou nesporné, onkologické aspekty by měly mít vždy prioritu. V žádném případě není možné kvůli kosmetickým důvodům doporučit vynechání radioterapie tam, kde je onkologicky indikována. Vzhledem k rozšíření indikačních kritérií pro ozáření hrudní stěny po totální mastektomii lze očekávat rostoucí počet pacientek přejících si okamžitou rekonstrukci prsu a současně indikovaných k adjuvantní radioterapii.

### Literatura

1. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 12: 1539-1569.
2. Fait V, Chrenko V, Schneiderová M, Sirotek L: Změny ve spektru operací prsu po zavedení mamárního screeningu. *Klinická onkologie* 2007; 20(1): 38–41.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-1455.
4. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955.
5. Overgaard M, Jensen MJ, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-1648.
6. Ragaz J, Olivetto I, Spinelli J, et al: Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.
7. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263-272.
8. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does loco-regional radiation therapy improve survival in breast cancer? a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.
9. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi, druhé aktualizované vydání, Brno, MOÚ, 2007; 275 s.
10. Pierce LJ. The use of radiotherapy after mastectomy: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2005; 23 (8): 1706-1717.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, V.2.2008; www.nccn.org
12. Dolečková M, Šlampa P, Králová D. Karcinomy prsu. In: Šlampa P, Petera, J. A kol.: Radiační onkologie. Galén, 1. vyd. Praha, Galén, 2007; s. 205-232.
13. Williams J K, Bostwick J, Bried JT, et al. TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment. *Ann Surg* 1995; 221: 756-766.
14. Forman DL, Chiu J, Restifo RJ, et al. Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: a potentially unfavorable result. *Ann Plast Surg* 1998; 40(4): 360-363.
15. Contant CME, van Geel AN, van der Holt B, et al. Morbidity of immediate breast reconstruction (IBR) after mastectomy by a subpectorally placed silicone prosthesis: The adverse effect of radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 344-350.
16. Spear SL, Boehmler JH, Taylor NS, Prada C. The role of the latissimus dorsi flap in reconstruction of the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(1): 1-9.
17. Eriksen C, Stark B. The latissimus dorsi flap – still a valuable tool in breast reconstruction: Report of 32 cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2008; 42(3):132-137.
18. Schechter NR, Strom EA, Perkins GH, et al. Immediate breast reconstruction can impact postmastectomy irradiation. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(5): 485-94.
19. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1): 76-82.
20. Tran VN, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of Immediate and Delayed Free TRAM Flap Breast Reconstruction in Patients Receiving Postmastectomy Radiation Therapy. *Plast Reconstr Surg* 2000; 108: 78-82
21. Roggers NE, Allen RJ. Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1919-1926
22. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(4): 950-60
23. Spear SL, Ducic I, Low M, Cuoco F. The effect of radiation on pedicled TRAM flap breast reconstruction: outcomes and implications. *Plast Reconstr Surg* 2002; 115(1): 84-95.
24. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: Outcomes, complications,

## přehled

- aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113 (3): 877-881
25. Wright JL, Cordeiro PG, Ben-Porat L, et al. Mastectomy with immediate expander-implant reconstruction, adjuvant chemotherapy, and radiation for stage II-III breast cancer: treatment intervals and clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 43-50.
  26. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: Recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105 (3): 930-942
  27. Tallet AV, Salem N, Moutardier V, et al. Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: Complications and esthetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 136-142
  28. Wong JS, Ho AY, Kaelin CM, et al. Incidence of major corrective surgery after post-mastectomy breast reconstruction and radiation therapy. *Breast J* 2008; 14(1): 49-54.
  29. Jhaveri JD, Rush SC, Kostroff K, et al. Clinical Outcomes of Post-mastectomy Radiation Therapy after Immediate Breast Reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; May 7. Epub ahead of print.
  30. Pomahac B, Recht A, May W, et al. New trends in breast cancer management: Is the era of immediate breast reconstruction changing? *Ann Surg* 2006; 244: 282-288
  31. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2nd, et al. Predicting patients at low probability of requiring postmastectomy radiation therapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 670-677.
  32. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM et al. Delayed-Immediate Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113 (6): 1617-1628

---

Korespondenční adresa:  
MUDr. Jana Růžicková,  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7,  
656 53 Brno  
e-mail: ruzickova@mou.cz

Došlo / Submitted: 10. 6. 2008  
Přijato / Accepted: 11. 6. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.  
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.  
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

## MONOKLONÁLNE GAMAPATIE NEJASNÉHO VÝZNAMU

## MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

KRIŽALKOVIČOVÁ V., MAISNAR V., POUR L., RADOCHA J., HÁJEK R.

II. INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

II. INTERNÍ KLINIKA- ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN HK

### Souhrn

Monoklonálne gamapatie nejasného významu (MGUS) sú najčastejšie sa vyskytujúcim typom monoklonálnych gamapatií. Dôležitú rolu v patogenéze okrem iných zohrávajú genetické zmeny, rôzne typy cytokínov a angiogenéza v kostnej dreni. Prediktormi rizika malígnej transformácie MGUS môžu byť veľkosť M- proteínu, typ M- proteínu, pomer hladín ľahkých reťazcov kappa a lambda v sére, infiltrácia kostnej drene plazmatickými bunkami, množstvo cirkulujúcich plazmatických buniek v periférnej krvi. V roku 2006 bol navrhnutý rizikovo- stratifikačný model predikcie vývoja MGUS do mnohopočetného myelómu alebo iných príbuzných chorôb. Model využíva 3 parametre (typ M- proteínu, jeho vstupnú hodnotu, pomer hladín ľahkých reťazcov kappa a lambda v sére). Rozdeľuje pacientov do štyroch skupín s rôznym rizikom progresie, a to s 5% rizikom progresie po 20 rokoch v skupine s nízkym rizikom až po 58% v skupine s vysokým rizikom. Interval od stanovenia diagnózy MGUS do stanovenia diagnózy mnohopočetného myelómu alebo inej formy malígnej gamapatie sa pohybuje v rozmedzí od 1 roka do 30 rokov. Nie je vylúčený malígny zvrät ani po viac ako 30 rokoch od stanovenia diagnózy MGUS.

**Kľúčová slova:** mnohopočetný myelóm, monoklonálne gamapatie, plazmatické bunky.

### Summary

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is the most common type of monoclonal gammopathies. Genetic changes, various cytokines and bone marrow angiogenesis play an important role in the pathogenesis. As far as the malignant transformation of MGUS is concerned, size and type of the serum M-protein, serum kappa and lambda free light chain ratio and number of plasma cells in peripheral blood seem to play a predictive role. A new possible risk-stratification model predicting progression of MGUS to multiple myeloma or other related disorders was presented in 2006. The model takes three parameters in consideration, type and initial size of the serum M-protein and serum kappa and lambda ratio. Patients are divided into four risk groups with different risk of progression, from 5% at 20 years in low risk group to 58% in high risk group. The interval from MGUS diagnosis to the evolution of multiple myeloma or other related malignancies ranges from 1 to 30 years. Nevertheless, the risk of progression persists even after more than 30 years after MGUS diagnosis.

**Keywords:** multiple myeloma, monoclonal gammopathies, plasma cells.

### Úvod

Termín monoklonálnej gamatie nejasného významu (MGUS) je definovaný na základe prítomnosti monoklonálneho proteínu (M- proteínu), ktorý je možné detekovať v sére alebo v moči pacienta a nie sú splnené diagnostické kritéria mnohopočetného myelómu (MM), Morbus Waldenström (WM), AL- amyloidózy (AL) či iného zhubného lymfoproliferatívneho ochorenia (1). V podstate ide o klinicky nemý, bezpríznakový stav, vyznačujúci sa pozvoľnou, klonálnou a nezhubnou proliferáciou plazmatických buniek, produkujúcich homogenný M- proteín, ktorý je ale potenciálne malígny (2). Názov MGUS bol zavedený v roku 1976 Kylom. Predtým bol tento potenciálne malígny stav označovaný termínmi ako esenciálna hyperglobulinémia či benígna monoklonálna gamapatia (3).

### Epidemiológia MGUS

Incidenca MGUS sa zvyšuje s vekom. Kým u pacientov mladších ako 50 rokov incidencia MGUS je menšia ako 0,2%, u pacientov nad 80 rokov sa MGUS vyskytu-

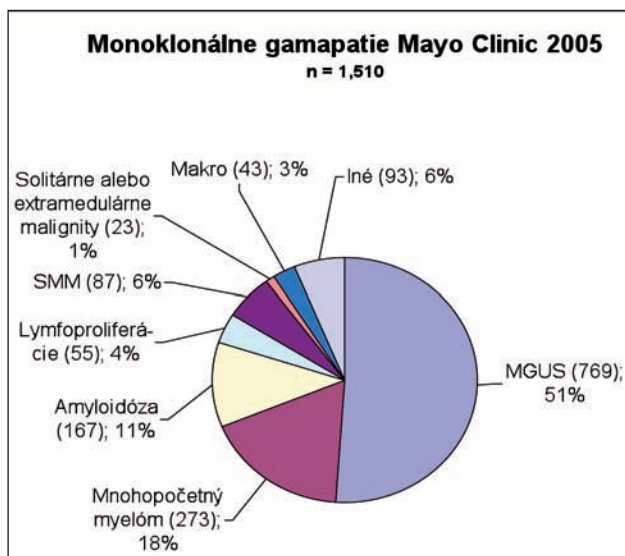
je v 4-5%. Podozrenie na diagnózu MGUS je vyslovené najčastejšie na základe výsledkov štandardnej elektroforézy na acetátcelulóze alebo agaróze (4). Výskyt MGUS je vyšší u černochoch než u belochov, čo potvrdzuje štúdia, kde výskyt M- proteínu bol u 8,6% z 916 černochoch v porovnaní s 3,6% u belochov (5). Vo veľkej štúdii prevedenej v USA vo Veteran Affairs Hospitals bol výskyt MGUS trojnásobne vyšší u Afro-Američanov než u belochov (6). V štúdii prevedenej na Mayo Clinic v r. 2005 boli výsledky následovné: MGUS bola najčastejšie sa vyskytujúcim typom monoklonálnej gamapatie, kde viac ako 50% pacientov s diagnostikovanou monoklonálnou gamapatiou malo MGUS (graf č. 1). Najčastejším subtypom M-proteínu bol podtyp IgG (graf č. 2).

### Patogenéza MGUS

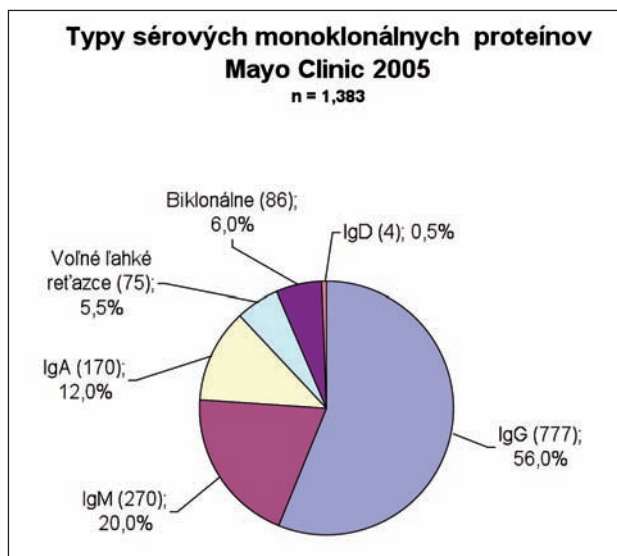
Mechanizmy zodpovedné za malígnu transformáciu MGUS zostávajú aj naďalej neobjasnené. Genetické zmeny, angiogenéza v kostnej dreni, rôzne druhy cytokínov a infekčné agens môžu okrem iných zohrávať dôleži-



## přehled



**Graf č. 1.:** Monoklonálne gamapatie diagnostikované na Mayo Clinic v roku 2005. Macro, macroglobulinaemia; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM, smouldering myeloma. Podľa: Kyle et al., *Brit J Haematol* 2006.



**Graf č. 2.** Jednotlivé typy paraproteínov detekovaných na Mayo Clinic v roku 2005. Podľa: Kyle et al., *Brit J Haematol* 2006.

tú úlohu v progresii MGUS do obrazu MM alebo iných s plazmatickými bunkami spojených malignít (7). Cytogenetické zmeny sú zaznamenávané u pacientov s MM i u pacientov s MGUS. Až 60% pacientov s MM malo IgH (14q; 32) translokáciu zaznamenanú metódou FISH (8). Táto translokácia bola tiež nájdená až u 46% pacientov s MGUS (9). Translokácia môže pozostávať z t (11;14) (q13; q32), t (4; 14) (p16.3; q32) a t (14;16) (q 32;q 23). Tieto translokácie vedú k dysregulácii onkogénov (cyklínu D1, C- MAF, FGF- R3/ MMSET, cyklínu D3). V minulosti sa predpokladalo, že dysregulované onkogény sa uplatňujú pri progresii z MGUS do MM. Podľa nových hypotéz ide skôr o iniciačnú úlohu pri vzniku plazmatického klonu (10). Predpokladá sa, že až u 50% pacientov môže MGUS vzniknúť z primárnej translokácie lokusu pre ťažký IgH reťazec (**IgH- translocated MGUS**). U väčšiny druhej polovice pacientov s MGUS sa predpokladá iniciálna genomická instabilita, ktorá môže mať za následok hyperdiploidiu určitého nadbytočného počtu chromozómov (**IgH- non translocated MGUS**) (11). **Delécia chromozómu 13**, ktorá má nepriaznivý prognostický význam u pacientov s MM, bola nájdená aj u pacientov s MGUS. Preto sa predpokladá, že zmeny prebiehajúce na chromozóme 13, tak ako aj IgH translokácia sú zmeny v patogenéze MGUS a MM skôr iniciálne (12). Jednou z ďalších skúmaných oblastí je **angiogenéza** v kostnej dreni, ktorá má prognostickú hodnotu (13,14). Mnohopočetný myelóm bol prvým maligným ochorením, u ktorého bola stanovením koncentrácií angiogénnych faktorov a meraním mikrovaskulárnej denzity zaznamenaná zvýšená angiogenéza v kostnej dreni (15).

### Diagnostika a klasifikácia MGUS

K detekcii prítomnosti M – proteínu v sére alebo v moči pacienta je potrebná rýchla, senzitivná a spoľahlivá skriningová metóda. V súčasnosti je v praxi najviac používaná metóda elektroforézy na agarózovom géle, detekujúca nie len prítomnosť M- proteínu, ale aj jeho veľkosť

a to s pomocou nefelometrie alebo denzitometrie(1,2). K potvrdeniu skutočnej prítomnosti M- proteínu a k jeho imunochemickej špecifikácii sa používa imunofixačná metóda, ktorá je využiteľná obzvlášť v prípade s nízkou hladinou M- proteínu (16). Jednou z ďalších metód napomáhajúcich k detekcii ľahkých reťazcov Ig je meranie kappa a lambda ľahkých reťazcov a určovanie ich pomeru ( FLC-assay) (17). Podľa konvenčných kritérií bol za MGUS považovaný stav, vyznačujúci sa nízkou hodnotou MIg v sére (IgG< 30 g/l, IgA< 20 g/l) s neprítomnosťou alebo prípadne len s nízkou hodnotou MIg v moči (< 1 g/24 hod), s nálezom < 10% plazmatických buniek v kostnej dreni a s neprítomnosťou osteolytických zmien, anémie, hyperkalcémie a poškodenia renálnych funkcií (1,2). V súčasnosti sa považuje za východisko diagnózy MGUS sústava kritérií doporučených v roku 2003 International Myeloma Working Group (IMWG) (18). Ide v podstate o spresnenie predchádzajúcich kritérií s tým, že v prípade MGUS musia byť splnené všetky nové usporiadané a upresnené kritériá (tabuľka č. 1). Diagnóza MGUS sa stanovuje per exclusionem, to znamená, na podklade splnenia všetkých vytýčených laboratórných kritérií a po vylúčení inej monoklonálnej gamapatie, prípadne iného zhubného B-lymfoproliferatívneho ochorenia (tabuľka č. 2). Skupina MGUS je nepochybne veľmi heterogénnou skupinou, v ktorej môžeme vyčleniť radu „variantných foriem“: biklonálny typ MGUS sa vyznačuje tým, že dva rozdielne izotypy M-Ig sú tvorené bunkami dvoch odlišných klonov, no bola zaznamenaná aj tvorba v jednej plazmocelulárnej línii; triklonálny typ MGUS sa vyskytuje veľmi zriedkavo, väčšinou ide o malignu formu monoklonálnych gamapatií; benígna monoklonálna Bence-Jones (B-J) – úria je v podstate B-J - úria nejasného významu, t.j. B-J - typ MGUS s tým, že pomerne často dochádza k vývinu malignej formy monoklonálnej gamapatie, takže vyžaduje trvalú a obozretnú monitoráciu stavu; IgD typ MGUS je pozorovaný len výnimočne (19).

## přehled

Parameter	Kritéria		
	Konvenčné	Podľa IMWG 2003	
S/Mlg<30g/l	(IgG<30g/l, IgA<20g/l, BJ- uria<1g/24hod)	(IgG<30g/l, IgA<20g/l, BJ-uria<1g/24hod)	
Plazmocyty v kostnej dreni	< 10%	< 10%	
Nepřitonnost'	osteolytických lézií, anémie, hyperkalcémie, chronickej renálnej isuficiencie, lymfoproliferatívneho stavu (mnohočetného myelómu, primárnej makroglobulinémie, AL-amyloidózy	iného B- lymfoproliferatívneho stavu	špecifickej orgánovej dysfunkcie
			C: S-Ca < 2,8 mmol/l
			R: S/kreatinín < 177 µmol/l
			A: Hb > 100 g/l
			B: nesmú byť přitonné osteolytické lézie / osteoporóza a kompresívne fraktury

**Tabuľka č. 1.:** Diagnostické kritéria MGUS  
Podľa: Kyle et al., Brit J Haematol 2003.

- „benígne MG“: IgA, IgG, IgM, IgD a vzácné izolované VLR
- MG asociované s neoplazmatickými stavmi z buniek neprodukcujúcich M-Ig
- Biklonálne, triklonálne gamapatie
- Idiopatická BJ- proteinúria

**Tabuľka č. 2.:** Klasifikácia MGUS.  
Podľa: Kyle et al., Myeloma 2002.

### Prognostický panel MGUS

V čase diagnózy MGUS nevieme s určitou presnosťou povedať, či hodnota M- proteínu bude stabilná a ako dlho bude stabilná, alebo za aké dlhé obdobie sa s určitou pravdepodobnosťou rozvinie malígna forma monoklonálnej gamapatie (19).

### Dôsledok dlhodobého sledovania pacientov s MGUS

Záchyt M- proteínu u pacientov je často náhodným, no klinicky veľmi významným stavom, nevyžadujúci špecifickú liečbu, je však indikáciou k trvalému monitorovaniu. Títo pacienti s oveľa väčšou pravdepodobnosťou ako iní pacienti bez detekovateľného M- proteínu môžu progredovať do MM alebo iných foriem malígnych monoklonálnych gamapatií či iných nádorov. Riziko malígnej transformácie sa zvyšuje s dĺžkou sledovania (20). Okrem veľkosti M- proteínu je dôležitá aj dĺžka sledovania týchto pacientov (24). Na Mayo Clinic od r. 1956 do r. 1970 bolo sledovaných 241 pacientov s MGUS. Len u 14 (6%) žijúcich pacientov nenastalo zvýšenie hladiny M- proteínu v čase sledovania. U 25 (10%) pacientov nastalo zvýšenie hodnoty M- proteínu na  $\geq 30$  g/l, ale títo pacienti nevyžadovali chemoterapiu potrebnú pre MM, WM, alebo AL. 138 (57%) pacientov zomrelo bez príznakov MM, WM, AL alebo iných malígnych gamapatií. Hlavnou príčinou úmrtia boli ochorenia kardiovaskulár-

neho systému, cerebrovaskulárneho systému alebo iných nie s plazmatickými bunkami spojených malignít. MM, WM, AL alebo lymfoproliferatívne ochorenie sa rozvinulo u 64 (27%) pacientov. Aktuálny pomer progresie bol 17% za 10 rokov, 34% za 20 rokov, 39% za 25 rokov, z čoho vyplýva riziko progresie MGUS do MM alebo iných malígnych gamapatií 1,5% za rok. Netreba však zabúdať, že pomer smrti zapríčinených inými chorobami (cerebrovaskulárnymi, kardiovaskulárnymi, či nehematologickými malignitami) bol 31%. Interval od určenia diagnózy MGUS do určenia diagnózy malígneho ochorenia varíroval od 1 do 32 rokov, z čoho vyplýva význam pravidelného sledovania aj po 30 rokoch od diagnostikovania MGUS (21). Preto je snahou vytýčiť dokázané prognostické faktory, ktoré by odčlenili pacientov s nízkym rizikom progresie od pacientov s vysokým rizikom progresie.

### 1. Veľkosť M- proteínu v sére

V štúdií s 1384 pacientmi s MGUS z juhovýchodnej Minnesoty hodnota M- proteínu v čase diagnózy bola najdôležitejším ukazovateľom progresie. Riziko pravdepodobnej progresie do MM alebo iných chorôb bolo 20 rokov po stanovení diagnózy MGUS následovne: 14% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 5 g/l, 26% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 15 g/l, 34% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 20 g/l, 41% - pre pacientov s iniciálnou hodnotou M- proteínu 25 g/l. Z uvedeného vyplýva, že riziko progresie pri hladine M- proteínu 15 g/l a viac je 2-násobne vyššie ako pri hodnote 5 g/l a menej. Vek, pohlavie, prítomnosť hepatosplenomegálie, hodnota hemoglobínu, sérový kreatinín, sérový albumín, prítomnosť, typ a množstvo ľahkých reťazcov v moči, množstvo plazmocytov v kostnej dreni, redukcia polyklonálnych imunoglobulínov neboli rizikovými faktormi progresie (19).

### 2. Typ M- proteínu

Pacienti s IgA paraproteínom majú vyššie riziko malígnej transformácie v porovnaní s pacientmi, ktorí tento paraproteín nemajú. V už spomínaných štúdiách na Mayo Clinic s 1384 pacientmi s MGUS sa ukázalo, že pacienti s IgM alebo IgA paraproteínom majú vyššie riziko progresie než pacienti s IgG paraproteínom (20).

### 3. Pomer ľahkých reťazcov kappa a lambda v sére (FLC – ratio)

Prítomnosť monoklonálnych ľahkých reťazcov v sére pacienta s MGUS bolo asociované s vyšším rizikom malígnej transformácie. Monoklonálne zvýšenie je spoľahlivo odlíšiteľné od polyklonálneho zvýšenia použitím FLC ratio. Za normálnu hodnotu pomeru kappa/ lambda v sére sa považuje pomer 0,26- 1,65. Ak je pomer < 0,26 – ide o prítomnosť monoklonálneho lambda ľahkého reťazca, ak je pomer > 1,65 – ide o prítomnosť monoklonálneho kappa ľahkého reťazca. Riziko progresie u pacientov s abnormálnym FLC pomerom bolo signifikantne vyššie než u pacientov s normálnym FLC pomerom a nezávislé od veľkosti a typu sérového M- proteínu (22). Práve na základe týchto 3 nezávislých prognostických faktorov bol Kylom v roku 2006 navrhnutý rizikovo – stratifikačný model predikcie progresie MGUS do MM alebo iných chorôb (tabuľka č. 3).

## přehled

Riziková skupina	Faktory	Počet pacientov	Absolútne riziko progresie po 20 rokoch %	Absolútne riziko progresie po 20 rokoch zahrňajúc aj iné možné príčiny smrti %
Nízke riziko	Sérový M-protein < 15g/l, Ig G typ, normálny FLC pomer	449	5	2
Nižšie stredné riziko	Abnormálna hodnota jedného rizikového faktora	420	21	10
Vyššie stredné riziko	Abnormálna hodnota dvoch rizikových faktorov	226	37	18
Vysoké riziko	sérový M-protein > 15g/l, non Ig G typ, abnormálny FLC pomer	53	58	27

Tabuľka č. 3.

Podľa: Kyle et al., *Brit J Haematol* 2006.

#### 4. Infiltrácia kostnej drene plazmatickými bunkami

Percento plazmatických buniek v kostnej dreni je nápomocným faktorom pri určovaní rizika progresie (19). Pri zastúpení plazmocytov v kostnej dreni < 10% bolo riziko progresie 6 – 8%. Infiltrácii kostnej drene plazmatickými bunkami > 5% bola nezávislým rizikovým faktorom pre progresiu (23).

#### 5. Prítomnosť plazmatických buniek v periférnej krvi

Cirkulujúce množstvo plazmatických buniek v periférnej krvi bolo tiež jedným z indikátorov aktívnej choroby. U 63 pacientov z 325 (19%) s MGUS, ktorí mali cirkulujúce plazmatické bunky v periférnej krvi sa zistilo 2- násobne vyššie riziko progresie než u pacientov bez cirkulujúcich plazmatických buniek (24).

#### 6. Angiogenéza v kostnej dreni

Angiogenéza v kostnej dreni je zvýšená u pacientov s MM a má prognostickú hodnotu. Na základe štúdie prevedenej na 400 pacientoch sa zistilo, že pomer mikrovaskulárnej denzity v porovnaní so zdravými jedincami bol vyšší u pacientov s MGUS, SMM (smouldering multiple myeloma), NMM (novodiagnostikovaný MM), RMM (relabujúci MM) v porovnaní so zdravými jedincami a pacientmi s AL. Angiogenéza bola signifikantne zvýšená u pacientov s NMM. Medián (pomer) mikrovaskulárnej denzity bol 1,3 u zdravých jedincov, 1,7 u AL, 3 u MGUS, 4 u SMM, 11 u NMM a 20 u RMM, z čoho vyplýva, že mikrovaskulárna denzita bola signifikantne vyššia u pacientov so SMM, NMM, RMM v porovnaní so zdravými jedincami, MGUS a AL. Mikrovaskulárna denzita bola signifikantne vyššia u pacientov s MGUS než u zdravých jedincov. Rozdiel nebol medzi pacientami s AL a zdravými jedincami (13,14,15). Mikrovaskulárna denzita korelovala so zastúpením plazmatických buniek v kostnej dreni a s labeling indexom plazmatických buniek. Žiadna súvislosť sa ne-

našla s vekom, sérovou hladinou M- proteínu,  $\beta$ -2 mikroglobulínom alebo sérovou hladinou kreatinínu. Angiogenéza kostnej drene sa progresívne zvyšovala od benígnej MGUS až do rozvinutého MM a predikovala zvýšené riziko malígneho zvratu (25). Labeling index plazmatických buniek je meradlom syntézy DNA a pomáha v diferenciálnej diagnostike MM, no netreba zabúdať, že jeden z troch pacientov so symptomatickým MM má normálnu hodnotu labeling indexu plazmatických buniek (26).

#### „Evolving” a „non- evolving typ MGUS

Na podklade retrospektívnej analýzy rozsiahleho súboru pacientov s MGUS sa zistilo, že v rámci tejto diagnózy existujú dve skupiny pacientov, ktorí majú podobný klinicko- laboratórny obraz, no rozličnú patogenézu a hlavne odlišný sklon k malígnej transformácii. „Evolving” typ MGUS je charakterizovaný progresívnym zvyšovaním hladiny M- proteínu v sére a signifikantne vyšším zastúpením IgA typu M- proteínu. Považovaný je za včasnú formu myelómu a eventuálne krátkym časom do progresie malígneho ochorenia. „Non- evolving” typ sa vyznačuje stabilnou hodnotou M- proteínu, takzvaná benígna forma MGUS (27,28).

#### Záver

Určenie diagnózy MGUS vyžaduje nie len odlíšenie od iniciálnych foriem malígnych monoklonálnych gamapatií, ale i od monoklonálnych gamapatií asociovaných s B-lymfocytárnymi proliferáciami alebo inými nemalígnymi ochoreniami a to z oblasti neurológie, endokrinológie, dermatológie. S výskytom M- proteínu, niekedy len prechodným, je potrebné počítať u imunodeficientných stavov, napríklad po transplantácii obličiek, po transplantácii pečene (19). Otvorenými otázkami aj naďalej zostáva vytýčenie možností, ktoré by s vysokou istotou vymedzili vysoko rizikovú skupinu pacientov ihneď po stanovení diagnózy alebo v priebehu jedného až troch rokov. Rozhodne je nevyhnutné stanovenie prognostického panelu v modele s nižším počtom rokov sledovania než 20. Ďalšou výzvou je odhalenie nových potencionálnych markrov stanovenia rizika a upresnenie významu cytogenetického vyšetrenia kostnej drene v rámci stanovenia rizika predikcie malígnej transformácie u pacientov s MGUS. K zodpovedaniu týchto ale aj mnohých iných otázok je nutnosť pracovania s analýzami veľkých súborov, ktoré je možné vytvoriť len pri dostatočnom počte pacientov. Jednotliví pacienti by mali podliehať pravidelnej dispenzarizačnej starostlivosti, ktorej by mal do budúcnosti napomôcť nový medzinárodný register monoklonálnych gamapatií- RMG, predstavený českou myelómovou skupinou v roku 2007 ([www.myeloma.cz-RMG-register](http://www.myeloma.cz-RMG-register)), ktorý má slúžiť registrácií novo diagnostikovaných pacientov s MGUS, mnohopočetným myelómom a Waldenströmovou makroglobulinémiou v rámci krajín Višegrádskej štvorky. Z uvedeného vyplýva, že problematika MGUS je aktuálna a živá, kde nové znalosti a ďalšie očakávané pokroky pri vytvorení prognostického panelu by mali postihnutým jedincem priniesť prospech z hľadiska oddialenia, poprípade až zábrany malígnej transformácie a tým prispieť k zlepšeniu ich životnej prognózy.

**Grant:** Vytvorené a spracované s podporou LC06027 MŠMT a VZ MSM 0021622434.

## Literatúra

- Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Myeloma. London: Martin Dunitz Ltd 2002: 415-432.
- Kyle RA, Blade J, Rajkumar S.V, et al. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Myeloma Biology and Management. Philadelphia: Saunders 2004: 315-352.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. A review. Immunol Rev 2003; 194: 112-139.
- Adam Z, Tomáška J, Vorlíček J, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu. Hematologie II. Praha: Grada 2001: 441-460.
- Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, et al. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. Amer J Med 1998; 104: 439-444.
- Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood 2006; 107: 904-906.
- Avet-Loiseau H, Facon T, Brigaudeau C, et al. High incidence of translocations t(11;14) (q13; q32) and t(4;14) (p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. Cancer Research 1998; 58: 5640-5645.
- Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Cancer Research 1999; 59: 4546-4550.
- Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2002; 100: 1417-1424.
- Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C, et al. Both IgH translocations and chromosome 13q deletions are elderly events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. Leukemia 2004; 18: 1879-1882.
- Avet-Loiseau H, Morineau N, Facon T, et al. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. Blood 1999; 94: 2583-2589.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2000; 18: 804-812.
- Vacca A, Ribatti D, Roncali L, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. Brit J Haemat 1994; 87: 503-508.
- Rajkumar SV, Leong T, Roche PC, et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. Clin Can Res 2000; 6: 3111-3116.
- Pour L, Hájek R, Buchler T, et al. Angiogenéze a angiogenní protinádorová terapie. Vnitř lék 2004; Dec; 50: 930-938.
- Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, et al. Guidelines for clinical and laboratory evaluation with monoclonal gammopathies. Arch Path Lab Med 1999; 123: 106-107.
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem 2002; 48: 1437-1444.
- Kyle RA, International myeloma working group. Criteria for classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Brit J Haematol 2003; 121: 749-757.
- Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. A review. Brit J Haemat 2006; 134: 573-589.
- Kyle RA, Thernau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Eng J Med 2002; 346: 564-569.
- Kyle RA, Thernau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. Mayo Clin Proc 2004; 79: 859-866.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Thernau TM, et al. Serum free light chains ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2005; 106: 812-817.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol 2002; 20: 1625-1634.
- Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. J Clin Oncol 2005; 23: 5668-5674.
- Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. Clin Can Res 2002; 8: 2210-2216.
- Greipp PR, Witzig TE, Gonchoroff NJ, et al. Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 1987; 62: 969-977.
- Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. Brit J Haematol 2003; 123: 631-636.
- Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Journal Clin Oncol 2002; 6: 1625-1634.

Korespondenční adresa:

Křižalkovičová Viera

II. interní hematologická klinika FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: vierkabj@yahoo.com

Došlo / Submitted: 26. 11. 2007

Přijato / Accepted: 10. 6. 2008

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

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

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

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

### VÝSLEDKY SLEDOVÁNÍ SOUBORU PACIENTŮ LÉČENÝCH PRO HODGKINOVU NEMOC V LETECH 1971-1996.

#### II. FERTILITA PO TERAPII

### RESULTS OF THE MONITORING THE GROUP OF PATIENTS TREATED FOR THE HODGKIN DISEASE IN THE PERIOD OF 1971 TO 1996.

#### PART 2: FERTILITY AFTER THERAPY

FRIDRICHOVÁ M.<sup>1</sup>, DIENSTBIER Z.<sup>2</sup>, LOUČKA M.<sup>3</sup>, SKALA E.<sup>2</sup>, BLOMANNOVÁ E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FNB PRAHA,

<sup>2</sup>NEMOCNICE SV. ALŽBĚTY PRAHA,

<sup>3</sup>ÚSTAV MATEMATIKY VŠCHT PRAHA

#### Souhrn

**Východiska:** Autorský tým se zabýval problematikou Hodgkinovy nemoci od roku 1971. V roce 1978 byla zahájena na osmi pracovištích v ČR studie MORHO podle jednotného diagnostického a léčebného protokolu. Cílem práce je zhodnocení vlivu léčby Hodgkinovy nemoci na fertilitu mladých pacientů v sledovaném souboru. **Pacienti a metody:** Analyzovali jsme data souboru pacientů léčených v letech 1971-1996 pro Hodgkinovu nemoc na pracovištích užívajících jednotný léčebný protokol a následně sledovaných ve specializované poradně. Mladí nemocní ve fertilním věku vytvořili soubor rodičů, ve kterém byli sledováni rodiče i děti narozené v odstupu po proběhlé léčbě. **Výsledky:** Článek hodnotí počty dětí narozených po léčbě, dlouhodobé přežití rodičů a komplikace jejich léčby. Fertilita u řady pacientů zůstala zachována i po léčbě relapsů. Pacientům léčeným pro Hodgkinovu nemoc, 34 ženám a 11 mužům, se narodilo 75 dětí. **Závěry:** Naše výsledky jsou srovnatelné s výsledky statistického hodnocení obdobných souborů ze světových center.

**Klíčová slova:** Hodgkinova nemoc; chemoterapie; radioterapie; fertilita.

#### Summary

**Background:** This authors team has been dealing with the Hodgkin disease problems since 1971. The MORHO study started at eight working places in 1978 according to unified diagnostic and medical protocol. The aim of this study is evaluation of influence of Hodgkin disease therapy on the fertility in young patients. **Patients and methods:** Group of patients treated for Hodgkin disease in years 1971-1996 at workplaces using the same treatment protocol has been analyzed and the results have been compared with results of other medical centers in the world. Some of the young patients in fertile age became parents after the treatment. **Results:** Information of number of pregnancies and of children born, long term surveillance and complications of treatment has been collected and discussed. Many patients stayed fertile also after therapy of numerous relapses. There was 75 children born to 34 women and 11 men previously treated for Hodgkin disease. **Conclusion:** The results of our study are comparable with results of statistical evaluation of similar studies in the world cancer research centers.

**Keywords:** Hodgkin disease; chemotherapy; radiotherapy; fertility.

#### Úvod:

V předchozím sdělení (1) jsme analyzovali osud 370 nemocných s Hodgkinovou nemocí, které jsme léčili od sedmdesátých let a většinu přežívajících dosud sledujeme. Z celkového počtu 370 pacientů bylo 198 mužů a 172 žen. V roce 2007 jich sledujeme 191 – 89 mužů a 102 žen (I. díl). V Československu jsme byli z prvních, kteří se snažili o plnohodnotný návrat léčených nemocných do života. Po třech až pěti letech po úspěšně ukončené léčbě jsme souhlasili u našich nemocných v kompletní remisi s těhotenstvím.

#### Východiska:

Klinická a histologická klasifikace onemocnění těchto pacientů byla stanovena podle Ann Arbor a RAY klasifikace.

Nemocní byli léčeni podle jednotného protokolu (2). Léčba byla diferencována podle klinického stádia a přítomnosti B - symptomatologie.

Radioterapie probíhala do roku 1985 na kobaltovém ozařovači, později na lineárním urychlovači 4-6 MeV. Dodržovalo se klasické dávkování radioterapie podle Fletchera: 36-40 Gy ve 4 týdnech nebo biologický ekvivalent.

Frakcionace: 1x denně, týdenní dávky 10 Gy, celková minimální dávka 36 Gy

Při TNI iradiaci - 4 týdny - 8 týdnů pauza mezi ozářeními „mantle“ a invertovaným Y.

Mimo jednu pacientku absolvovali všichni pacienti radioterapii.

Pacientky ve fertilním věku měly radioterapii dolní etáže

## původní práce

lymfatických uzlin redukovanou na oblast retroperitonea tak, že odpovídala poli involved field (IF). Smysl redukce pole bylo nepoškodit ovariální funkce mladých pacientek radioterapií.

Chemoterapie u těchto pacientů probíhala podle schématu: 3 cykly chemoterapie COPP (CFA, VCR, prednison, prokarbazin), 3 cykly ABVD (ADB, Bleo, VCR, Dacarbazin). U onemocnění neodpovídajících na léčbu nebo u časných relapsů byla podána chemoterapie CEP (CcNU, Vepesid, prednisolon) a HOPE (ADB, VCR, PDN, VP).

### Soubor pacientů a metody:

Pacienti, ženy i muži, léčení v mladém věku, byli po ukončení terapie pečlivě sledováni a nejdříve po 3 letech po ukončení léčby byla povolena koncepce. Samozřejmým požadavkem byla kompletní remise onemocnění.

Pacientky byly v průběhu léčby v péči gynekologa, pouze malá část pacientek užívala během terapie antikoncepci, oophoropexie nebyla prováděna. Po ukončení terapie byly i nadále v péči gynekologa, genetika a klinického onkologa a pokud do 3 let nedošlo k relapsu základního onemocnění, byla povolena koncepce a ženy byly komplexně sledovány během celé gravidity.

U většiny léčených mužů byl vyšetřen spermatogram ještě před zahájením léčby a výsledky potvrzují literární údaje. Byla nalezena oligo-, astheno- nebo teratospermie ještě před zahájením terapie, v soulase s literárními údaji (3).

### Výsledky:

Ve skupině přežívajících je v současnosti 34 žen, které po léčbě porodily jedno až tři děti a 11 mužů, kteří se stali otci jednoho a více dětí. Celkem je ve skupině evidováno 75 dětí. Dvě další ženy byly v době zpracování dat gravidní.

Věk budoucích rodičů se v době ukončení terapie pohyboval v rozmezí 10 let (léčba v dětském věku) až 28 let. Doba od ukončení terapie Hodgkinovy nemoci do porodu je v rozmezí 42 až 263 měsíců.

Narodilo se 38 chlapců a 32 dívek, u 5 dětí neznáme pohlaví. V souboru dětí se vyskytl jeden případ fokomelie, který genetik nevztahoval k prodělané léčbě a dovolil další graviditu, která byla zakončena porodem zdravého dítěte. Ne všechny gravidity byly úspěšně ukončeny porodem, sedmkrát proběhl spontánní abortus, třikrát přerušení gravidity (1 interupce mrtvého plodu, dvě interupce byly doručeny u stejné pacientky po genetickém vyšetření), 1 porod dítěte s Downovým syndromem, které zemřelo den po porodu. Následná gravidita této pacientky byla završena porodem zdravé dcery.

Do této skupiny dětí nezapočítáváme děti narozené ještě před zahájením terapie.

Tabulka 1 obsahuje charakteristiku rodičovské skupiny, počty pacientů, četnost jednotlivých klinických stádií onemocnění.

klinické stádium	II		III		IV	
počet pacientů	25		19		1	
%	55,6		42,2		2,2	
podle B symptomů	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
počet pacientů	22	3	12	7	0	1
%	48,9	6,7	26,7	15,6	0	2,2

Tabulka č. 1: Charakteristika rodičovské skupiny

Z analýzy rodičovského souboru vyplývá, že radioterapii absolvovali s výjimkou jedné pacientky všichni, 86,7% pacientů bylo léčeno i chemoterapií kombinací COPP nebo ABVD/COPP.

Ve skupině pacientů - rodičů se vyskytly i relapsy onemocnění, následně léčené chemoterapií, případně v kombinaci s radioterapií malým polem (involved field).

počet cyklů chemoterapie	2	3	4	5	6	>6	chemoterapie relapsů
počet pacientů	2	10	3	7	22	2	7
%	4,3	21,7	6,5	15,2	47,8	4,3	15,2

Tabulka č. 2: Přehled počtu cyklů podané chemoterapie

V tabulce 2 uvádíme přehled užitých cyklů chemoterapie. Radioterapie pacientů - rodičů v daném souboru byla provedena technikou extended field (EF), pro ozáření nadbráničnické lymfatické oblasti jako „horní mantle“ a „invertované Y“ pro oblast podbráničnických lymfatických uzlin. Pro zmenšené pole byla použita technika „involved field“ (IF) a pro ozáření horní a dolní etáže včetně hilu sleziny, „total nodal irradiation“ (TNI).

U žen s vysokým potenciálem fertility (věk do 30 let) byla radioterapie dolní etáže redukována na IF, postihující pouze „bulky disease“ podobně jako tomu bylo u některých velkých světových pracovišť. Pole nezasahovalo do oblasti malé pánve.

ozářované pole	horní mantle	invertované Y	TNI
počet pacientů	10	9	25
%	21,7	19,6	54,3
terapie relapsu	3	-	1

Tabulka č. 3: Charakteristika radioterapie souboru

potomci	ženy			muži		
	II	III	IV	II	III	IV
děti narozené po prim. léčbě	28	19	2	5	11	-
opakovaný porod	11	6	1	1	3	-
porod po léčbě pro relaps	7	1	-	-	2	-
celkový počet dětí	35	20	2	5	13	-

Tabulka č. 4: Počet dětí narozených léčeným rodičům

Bližší údaje o radioterapii našeho souboru uvádí tabulka 3. Odpověď na léčbu a počet narozených dětí uvádí tabulka 4.

Celkově registrujeme u našich dlouhodobě sledovaných přežívajících pacientů po léčbě pro Hodgkinovu nemoc 75 dětí.

Analýzovali jsme průběh léčby základního onemocnění v souboru přežívajících pacientů - rodičů. Vyskytlo se celkem 26 relapsů základního onemocnění po primární léčbě, z toho 5 vícečetných. Po léčbě bylo dosaženo CR nebo PR a stabilizace onemocnění. Jeden z otců zemřel na AIM, v anamnéze měl opakovanou léčbu relapsu základního onemocnění.

### Diskuse:

Zásadní přínos práce týmu vidíme v liberalizaci lékařského přístupu k fertilitě léčených. Důkazem je 75 dětí našich nemocných, vzdor komplikacím u některých gravidit.

Autoři tehdejšího léčebného protokolu vycházeli ze soudobých závěrů studií srovnávajících toxicitu radioterapie a celkové přežití mezi pacienty léčenými pro Hodgki-

novu nemoc I. a II. klinického stádia použitím IF a EF. Dnešní celkové hodnocení výsledků jedné z těchto dlouhodobých studií doplněné o hodnocení po 25 letech přinesli v roce 2005 autoři Hoskin a Smith (4). Jejich soubor pacientů léčených v Mount Vernon Hospital má celkem 603 osob, které byly léčeny pro Hodgkinovu nemoc klinického stádia I a II radioterapií IF nebo EF ve srovnání s ramenem léčeným technikou mantle nebo obrácené Y a TNI. Dávkování bylo 35 Gy u EF a 40 Gy u IF. Průměrné přežití bylo 25,2 roku. Recidiva onemocnění byla 44% u EF a 54% u IF pro stádium IA a IIA, ( $p = 0,01$ ), 80% u EF a 82% u TNI u stádií IB a IIB po 25 letech.

Nebyl patrný žádný rozdíl v dlouhodobém přežití v obou ramenech, bylo ale o 11% vyšší riziko relapsu základního onemocnění v rameni pacientů léčených IF.

Stejně výsledky potvrzuje hodnocení dalších velkých souborů, například milánského centra a další (5, 6). Jejich závěry potvrdily význam radioterapie pro terapii Hodgkinovy nemoci v iniciálním stádiu a současně potvrdily správnost hypotézy o dostatečném rozsahu ozářovaného pole redukovaného na involved field pro dlouhodobé výsledky léčby (přežití, sekundární malignity, pozdní toxicita).

Výsledky naší studie můžeme porovnat s výsledky obdobně velké skupiny pacientů zpracované a publikované Swerdlowem a kol. z London School of Hygiene and Tropical Medicine (3). Hodnocený je soubor 340 pacientů léčených v období 1970-1991 opět v Mount Vernon Hospital. Tento soubor jsme zvolili pro srovnání, protože odpovídá našemu souboru v řadě parametrů, v době terapie i počtu nemocných.

Na rozdíl od našeho souboru je zde zastoupení jednotlivých klinických stádií typické, t.j. I. a II. klinické stádium tvořilo 70% pacientů (muži - 50%, klin. stádium I, 22,2% klin. stádium II a u žen 19,2% klin. st. I, 50% klin. st. II). Rodičovskou skupinu tvořilo 18 mužů a 26 žen, dětí se narodilo celkem 49. 16 dětí se narodilo rodičům léčeným chemoterapií, 25 dětí rodičům léčeným radioterapií, 8 dětí po léčbě oběma modalitami.

Nebyly ve větší míře pozorovány kongenitální malformace, nízká porodní váha, předčasné porody. Byl signifikantně vyšší počet dvojčat. Genetická vyšetření dětí neprokázala odlišnosti. Byl zaznamenán porod jednoho dítěte s Downovým syndromem, kde odchylku v chromozomální výbavě měl rodič bez onemocnění Hodgkinovou nemocí.

Námi hodnocená skupina má vyšší počty dětí. U léčených mužů registrujeme 18 dětí. Bohužel jsme neprovedli spermatogram u všech nemocných, se žádostí o sexuologické vyšetření chodili pacienti kteří měli problémy s početím.

Podle literatury se u vyšetřených mužských pacientů léčených CFA, procarbazine, PDN, Bleo, Doxo, VBL, Dacarbazinem (COPP, ABVD) vyskytovala azoospermie v 86% (7, 8).

U žen je jasná korelace mezi terapií onemocnění a amenorheou. Amenorhea vzniká nejen z důvodů chemoterapie, ale i radioterapie a kombinací léčby.

Podle literárních údajů se nejvyšší počty žen s amenorheou vyskytují u dose-escalated BEACOPP (66,7%). Analýzou velkého počtu léčených z různých studií bylo zjištěno, že

ve smyslu fertility je intenzifikovaný BEACOPP toxičtější než jiné režimy (ABVD, COPP) (9, 10, 5).

Amenorhea byla pozorována u žen, které měly vyšší klinické stádium onemocnění, jejich léčba byla zahájena ve věku nad 30 let a byly bez kontraceptiv v době terapie. Po terapii se úspěšil nástup menopauzy cca o 10 let (11). Dává se do souvislosti s ovariální dysfunkcí a vzestupu hladin gonadotropinů a následně k časnému nástupu menopauzy (12).

Pro zachování fertility v současné době je testováno podání GnRH v depotní formě po dobu maximálně 6 měsíců, je samozřejmostí zahájení antikoncepce před zahájením chemoterapie, zkouší se kryoprezervace oocytů a je běžná kryoprezervace spermatu u mužů (8, 15, 16, 17).

Radioterapie výrazně mění fertilitu (10 a více Gy na ovaria při ozáření pánve) (13, 8). Znalosti toxicity používané radioterapie a nynější standardní podávání chemoterapie s radioterapií umožnily redukcii ozářovacího pole v oblasti malé pánve.

V našem souboru i po podané léčbě došlo k opakované koncepci a porodu zdravých dětí. Je zřejmé, že moderní přístup k modifikaci radioterapie ve smyslu zmenšeného Y pole u mladých žen s vysokým potenciálem fertility nevedl ke zhoršení terapeutických výsledků, ale umožnil léčeným dívkám normální život.

Pokud po ukončení léčby nedošlo k relapsu základního onemocnění, po pěti, výjimečně po 3 letech byla povolena koncepcie. Graviditu sledoval společně s příslušnými klinickými lékaři i genetik.

Jediný případ poškození plodu – fokomélie – genetik neposuzoval jako následek terapie a další gravidita ukončená porodem zdravého dítěte, dnes dospělého muže, prokázala pravdivost jeho názoru.

### Závěr:

V sedmdesátých letech minulého století vznikla spolupráce tří pražských pracovišť, která vedla k vypracování jednotného léčebného protokolu pro onemocnění Hodgkinovou nemocí. Protokol pod názvem MORHO byl publikován v roce 1978 (14) a k jeho používání a další spolupráci se skupinou se zavázalo celkem 8 klinických pracovišť v tehdejší Československu.

V souboru bylo 370 léčených a následně dlouhodobě sledovaných pacientů. U 55 nemocných došlo k relapsu po léčbě, 64% relapsů bylo u klinických stádií III a IV.

V roce 1996 byla ukončena interdisciplinární spolupráce ve studii MORHO. V nemocnici svaté Alžběty v Praze vznikla následně Hodgkinská ambulance, která sledovala dříve léčené nemocné. V roce 2005 přežívalo 77,3% pacientů, z toho 85% déle než 10 let. Z převedených pacientů zemřelo 22,8%. Polovina úmrtí byla na generalizaci základního onemocnění. Absolutně přežívá v roce 2007 sto devadesát osob.

Současná práce analyzuje celý soubor z dostupné dokumentace a pravidelných ročních kontrol přežívajících pacientů. Po 20 letech přežívá 50% léčených a po 30 letech 47% pacientů.

Větší podíl přežívajících tvoří ženy (56% po 30 letech).

V rodinách léčených nemocných se narodilo 75 dětí, z toho po léčbě relapsů 10 synů a 5 dcer. Porodilo 34 léčených

žen jedno až tři děti. Sedm mužů se stalo otci jednoho dítěte a ve čtyřech případech dvou dětí.

Přínosem terapeutické skupiny byl tvůrčí přístup k léčebným protokolům Hodgkinovy nemoci a následně vytvoře-

ní jednotného léčebného protokolu, který zohledňoval věk léčených žen a dívek a umožnil nejen kvalitní léčbu, ale i kvalitní život po navození remise onemocnění.

Výsledkem je řada dětí narozených po absolvování léčby.

### Literatura

1. Fridrichová M., Dienstbier Z., Loučka M., Skala E., Blomannová E.: Výsledky sledování souboru pacientů léčených pro Hodgkinovu nemoc v letech 1971 až 1996, 1.část. Klinická onkologie, v tisku.
2. Dienstbier Z., Zámečník J., Melínová L.: Protocol of the lymphoma cooperative group in ČSR in the treatment of patients with Hodgkin's disease. Antitumor Drug Therapy Report 14, 1988 23-30.
3. Swerdlow AJ, Jacobs PA et al.: Fertility, reproductive outcomes and health of offspring, of patients treated for Hodgkin disease, Br. J. Cancer 1996 Jul, 74(2):291-6.
4. Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS, et al.: Long-term results of randomised trial of involved field radiotherapy vs. extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma. Mount Vernon Cancer Center, Mount Vernon Hospital, Northwood, Middlesex, UK Clin. Oncol (R Coll Radiol) 2005 Feb, 17(1): 47-53.
5. Aisner J, Wiernik PH, Pearl P: Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. J.Clin.Oncol.1993 Mar, 11(3): 507-12.
6. Grigg A.: The impact of conventional and high-dose therapy for lymphoma on fertility. Clin.Lymphoma. 2004 Sep,5(2): 84-8.
7. Rueffer U., Breuer K., Diehl V.: Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. First Dept. of Internal Medicine University Hospital Cologne and the German Hodgkin Study Group, Ann. Oncol. 2002, Feb, 13(2): 333.
8. Ash P., The influence of radiation on fertility in man, Br.J Radiol, 1980, Apr 53,(628): 271-8.
9. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I et al.: Fertility after treatment for Hodgkin's disease. Ann.Oncol. 2003 Mar ,14(3): 499, author reply 499-500.
10. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espié M et al.: Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Hematol. J. 2003, 4(2): 116-20.
11. Byrne J, Fears TR, Gail MH. et al.: Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. Am.J.Obstet. Gynecol. 1992 Mar, 166(3): 788-93.
12. Schilsky et al.: Long term follow up of ovarian function in women treated with MOPP for Hodgkin disease. Am.J.Med. 1981, 71, 552.
13. Chemaitilly W, Mertens AC.: Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. Dept. of Pediatrics Memorial Sloan-Kettering Ca Center, J. Clin.Endocr.Metab. 2006, May: 91(5), 1723-8.
14. Dienstbier Z., Skala E, Blomannová E : Čas. Lékařů Českých, 143, 204 č.3.
15. Blumenfeld Z. : Gynaecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2003 Oct: 15(5): 359-70
16. Pereyra Pacheco B, Mendez Ribas JM, Milone G et al. : Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents. Gynecol. Oncol. 2001 Jun, 81 (3):391-7.
17. Oktay K.: Spontaneous conceptions and live birth after heterotopic ovarian transplantation: is there a germline stem cell connection? Hum. Reprod. 2006 Ju: 21(6): 1345-8. Epub 2006 Feb 3.

Korespondenční adresa:

Fridrichová M.

Ústav radiční onkologie FNB Praha

Budínova 2, 180 00 Praha 8

e-mail: fridrichova.michaela@seznam.cz

tel.: 266 084 261

Došlo / Submitted: 14. 2. 2008

Přijato / Accepted: 12. 5. 2008

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

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

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

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



### LOKÁLNÍ RECIDIVY PO KONZERVATIVNÍCH VÝKONECH U KARCINOMU PRSU

### LOCAL RECURRENCES AFTER CONSERVATIVE SURGERY IN BREAST CARCINOMA

GATĚK J.<sup>1</sup>, DUDEŠEK B.<sup>1</sup>, HNÁTEK L.<sup>1</sup>, VÁŽAN P.<sup>2</sup>, ČECHÁČEK M.<sup>3</sup>, HRADSKÁ K.<sup>1</sup>, KOTOČ J.<sup>1</sup>, MUSIL T.<sup>1</sup>, DUBEN J.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>CHIRURGICKÉ ODDĚLENÍ NEMOCNICE ATLAS ZLÍN, UNIVERZITA TOMÁŠE BATI VE ZLÍNĚ,

<sup>2</sup>BIOPTICKÁ A CYTOLOGICKÁ LABORATOŘ ZLÍN,

<sup>3</sup>ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC

#### Souhrn

**Východisko:** Lokální recidivy v prsu po konzervativní chirurgické terapii musíme hodnotit jako selhání primární léčby. Ve studii jsme sledovali počet lokálních recidiv po konzervativních chirurgických výkonech i ve vztahu k relapsům a úmrtím na karcinom. **Metoda a výsledky:** V období od 1.12. 1998 do 30.06.2004 bylo na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas ve Zlíně léčeno 143 pacientů s karcinomem prsu, které podstoupily konzervativní výkon. U všech následovala radioterapie prsu a boost. Minimální makroskopická vzdálenost byla 1,0 cm. Reexcise následovala, když minimální mikroskopická vzdálenost byla pod 5mm. Minimální dávka na lůžko tumoru a na celý prs byla 50Gy během 5-6 týdnů, denně 2Gy. Vždy byla nasazena brachyterapie. Kombinace chemoterapie s hormonální terapií následovala u 56x, jen chemoterapie 31x, jen hormonální terapie 31x, bez adjuvantní terapie 25x. **Výsledky:** Medián sledování byl 32 měsíců. Velikost nádoru dle TNM klasifikace: TIS 10, pT1a 1x, pTb 28x, pTc 55x, pT2 44x, pT3 5x. Stadium: 0 1x, I 58x, IIA 56x, IIB 24x, IIIA 4x. Lokální recidiva v prsu se objevila 5x, (3, 49%). Vzdálené metastázy byly registrovány 6x, (4,1%) a z nich 3x(2,09%) došlo k úmrtí základní onemocnění. Lokální recidiva byla pouze jedenkrát následována vznikem vzdálených metastáz a úmrtím na karcinom a to v intervalu 12 měsíců. Velikost primárního tumoru, který recidivoval, se pohybovala od 10mm do 45mm a recidivy objevily se v intervalu od 12 do 42 měsíců. Lokální recidivy byly řešeny mastektomií 4x, jedenkrát reresekcí. **Závěr:** Počet lokálních recidiv v souboru je v souladu s mezinárodním doporučením a je výsledkem moderní multimodální léčby.

**Klíčová slova:** Karcinom prsu, lokální recidiva, konzervativní chirurgický výkon.

#### Summary

**Backgrounds:** Local recurrences in breast after conservative surgery are failure of primary therapy. The aim of the study was monitoring of local recurrences after conservative surgery and also relationships of local recurrences with disease free interval and survival. **Materials and Methods:** Between 1.12. 1998 and 30.06.2004, 143 patients with breast carcinoma were treated at Department of Surgery Atlas Hospital Zlin by conservative surgery. All patients received radiotherapy and boost in breast. Macroscopic free margins were 10 mm and reexcision were done in all patients with free margins less than 5mm. Dose of the radiotherapy whole breast and cavity were 50Gy, interval 5-6 weeks, daily 2Gy. Brachytherapy received all patients, combination of chemotherapy and hormonal therapy were 56x, only chemotherapy 31x, only hormonal therapy 31x and without adjuvant therapy 25x. **Results:** Median follow-up was 32 month. Tumor size according to TNM classification: TIS 10, pT1a 1x, pTb 28x, pTc 55x, pT2 44x, pT3 5x. Stage: 0 1x, I 58x, IIA 56x, IIB 24x, IIIA 4x. Local recurrences in breast were 5x, (3, 49%), distant metastases 6x, (4, 1%) and 3x (2, 09%) appeared distant metastases and death at breast carcinoma without local recurrence. Only in one patient local recurrence were followed by distant metastases and death. Interval from local recurrence and death was 12 month. Size of the original tumor with local recurrences was from 10mm to 45 mm. Interval from the time of initial treatment to local recurrences was from 12 to 42 month. Surgical treatment of local recurrences included mastectomy 4x and conservative surgery 1x. **Conclusion:** Number of local recurrences is in correspondence with international guideline and results of modern multimodal therapy.

**Key words:** breast cancer, local neoplasm recurrence, breast-conserving surgery.

#### Úvod:

Závěry velkých randomizovaných studií z 80.let minulého století prokázaly stejnou dobu přežití po konzervativních výkonech a po mastektomii u časného karcinomu prsu. (1,2) Výsledky studií byly zhodnoceny týmem světových odborníků a byl vypracován podrobný postup jak provádět výběr pacientů pro jednotlivé výkony, byla doporučena

chirurgická technika a další podrobnosti k bezpečnému postupu u konzervativních výkonů. (3) Konzervativní výkony se tak postupně staly alternativním chirurgickým výkonem mastektomie v léčení časného karcinomu prsu. Po 20 letech byly zhodnoceny výsledky původních studií a opět se potvrdily dřívější závěry. Nebyl pozorován rozdíl v přežívání a období bez relapsu po konzervativních výko-

nech a mastektomií. (4,5). V roce 2005 v Miláně se opět sešel tým specialistů, aby posoudil výsledky konzervativní terapie od jejího zavedení do klinické praxe. Na konferenci byly velmi důsledně prodiskutovány všechny aspekty konzervativní chirurgie a opět byla vydána podrobná poučení. Jedním z důležitých závěrů konference je hodnocení příčin vzniku lokálních recidiv v prsu, jejich četnosti a prevence vzniku. (6) Lokální recidivy se objevují po konzervativních výkonech i po mastektomií. Jejich frekvence je podobná nebo nepatrně menší po mastektomií. Lokální recidiva v prsu je však jistým selháním lokální terapie a je pro ženu zvláště stresující událostí, protože je převážně řešena mastektomií. (7) Kontroverzní je také názor na úlohu lokálních recidiv na další vývoj onemocnění. Cílem současné komplexní multimodální terapie je nejen terapie základního onemocnění, ale také minimalizace rizika vzniku lokálních recidiv v prsu. Příznivý kosmetický efekt konzervativních výkonů je nezpochybnitelný, dramaticky zvyšují kvalitu života nemocných žen a lokální recidivy by neměly uvedený efekt znehodnotit.

### Metoda:

V období od 1. 12. 1998 do 30. 06. 2004 bylo na chirurgickém oddělení nemocnice Atlas ve Zlíně léčeno 143 pacientů s karcinomem prsu, které podstoupily konzervativní výkon s makroskopicky negativními okraji. U všech následovala radioterapie prsu a boost. Okraje byly rutinně barveny pouze černým inkoustem. Byla vždy provedena dotyková cytologie okrajů. Minimální makroskopická vzdálenost byla 1,0 cm. Reexcise následovala, když minimální mikroskopická vzdálenost byla pod 5 mm. K usnadnění zaměření radioterapie na prs a operační kavitu byly aplikovány na resekční plochy klipy. Minimální dávka na lůžko tumoru a na celý prs byla 50 Gy během 5-6 týdnů, denně 2 Gy. Pokaždé byla provedena aplikace Ir192 zářiče punkturou do oblasti lůžka tumoru, použito 9 jehel, vždy jednorázově 12 Gy. Brachyterapie byla provedena na Onkologické klinice FN Olomouc. Kombinace chemoterapie s hormonální terapií následovala po chirurgickém výkonu 56x. Pouze chemoterapie byla aplikována 31x, jen hormonální terapie byla 31x. Zcela bez adjuvantní terapie bylo 25 pacientek. Pacientky byly sledovány se zaměřením na vznik lokálních recidiv, relapsy a úmrtí na karcinom.

### Výsledky:

Do souboru bylo zařazeno 143 pacientek s karcinomem prsu řešených konzervativním výkonem, u kterých byl sledován výskyt lokálních recidiv. Věk se pohyboval v rozmezí od 25 do 82 let v čase diagnózy. Medián sledování byl 32 měsíců. Histologie: Infiltrující duktální karcinom 114x, infiltrující lobulární karcinom 6x, medulární karcinom 6x, DCIS 10x a ostatní 7x. Velikost nádoru dle TNM klasifikace: TIS 10, pT1a 1x, pTb 28x, pTc 55x, pT2 44x, pT3 5x. Stav uzlin: pN0 81x, pN1 59x, pN2 3x. Stadium: 0 1x, I 58x, IIA 56x, IIB 24x, IIIA 4x. Lokální recidiva v prsu se objevila 5x, což představuje 3,49%. Vzdálené metastázy byly registrovány 6x, což představuje 4,1% a z nich 3 tzn. 2,09% pacientky zemřely na základní onemocnění. Lokální recidiva byla jedenkrát v intervalu 12 měsíců následována vznikem vzdálených metastáz a úmrtím na kar-

cinom. Charakteristika původních nádorů, u kterých došlo k recidivě: Lokalizace: vpravo 3x, vlevo 2x, v HZQ 2x, DVQ 2x, HVQ 1x. Velikost primárního tumoru, který recidivoval, se pohybovala od 10 mm do 45 mm a recidivy se objevily v intervalu od 12 do 42 měsíců. Nejkratší interval (12 měsíců) do výskytu recidivy byl u pacientky s velikostí původního tumoru 45 mm a rozsáhlým postižením uzlin. Naopak nejdelší interval byl u nejmenšího nádoru 10 mm. Histologicky se jednalo o primárně o invazivní duktální Ca 4x a recidiva měla stejný histologický typ. Jedenkrát recidivoval DCIS. Histologie recidivy již byla invazivní duktální ca. Uzliny byly pozitivní pouze jedenkrát a to masivně (10/12). Rozsah resekce vycházel z velikosti původního nádoru a 4x byl označen jako kvadrantektomie (odstranění přilehlé kůže a tumoru až na fascii), jedenkrát lumpektomie. (odstranění tumoru s bezpečnostním lem) Definitivní diagnóza byla stanovena 4x pomocí core-cut již před chirurgickým výkonem a 1x (DCIS) po diagnostické excisi. Původní invazivní karcinom byl 2x ve stadiu I, 1x IIA a jedenkrát IIIA. TNM klasifikace: pTis pN0 1x pT1c pN0 2x; pT2 pN0 1x, pT2 pN2 1x. Lokální recidivy byly řešeny následnou mastektomií 4x. Jedenkrát na přání pacientky, která nesouhlasila s mastektomií, byla provedena reresekce (velikosti recidivy 5 mm). Pacientka je v současnosti tzn., 104 měsíců od původní operace a 48 měsíců od reresekce bez lokální recidivy a známek základního onemocnění. Velikost lokálních recidiv se pohybovala od 5 mm do 40 mm. Disekce axily byla 3x součástí primárního chirurgického výkonu. Ve zbylých dvou případech byla primárně sentinelová uzlina negativní. Při disekci axily byly uzliny axily 1x opět negativní a jedenkrát byla jedna uzlina z 12 vyšetřených pozitivní.

### Diskuse:

Hodnocení vlivu lokálních metastáz v prsu po konzervativních výkonech na další vývoj onemocnění se různí a je kontroverzní. Přes rozdílné hodnocení jejich významu v průběhu onemocnění, existuje obecná shoda, že by mělo být vyvinuto maximální úsilí všech, kteří se podílejí na diagnostice a terapii karcinomu prsu, aby počet lokálních recidiv byl minimální. Tento názor byl také potvrzen na konsensuálním setkání v Miláně v roce 2005. (6). Bez ohledu zda lokální recidiva v prsu ovlivňují další průběh onemocnění nebo ne, představuje pro pacientky velké psychologické trauma a mnohé z nich ztrácí naději a víru v konečné vyléčení. (8)

Chirurgická technika může významně ovlivnit výskyt lokálních recidiv. (9,10,11,12,13,14,15) S odstraněním většího objemu tkáně při resekci se zvyšuje bezpečnost výkonu, snižuje se počet lokálních recidiv, avšak zhoršuje se výsledný kosmetický efekt. (8). Velikost resekovaného tumoru také ovlivňuje počet lokálních recidiv. Na vzniku lokálních recidiv u větších tumorů se může, mimo biologický charakter vlastního nádoru, také podílet jeho objem a technické obtíže při jeho odstranění. Snaha o zachování dobrého kosmetického efektu může vést ke snížení rozsahu resekce a tím radikality výkonu. Odlišný počet lokálních recidiv byl pozorován po dvaceti letech sledování u Milánské studie a studie B-06, které se lišily mimo jiné i velikostí primárního tumoru. Milánská studie

zaznamenala počet lokálních recidiv po 20 letech 8,8%, při resekovaných tumorech do 2 cm, na rozdíl od studie B-06, kdy počet lokálních recidiv dosáhl 14,3%, kde byla maximální velikost resekovaných tumorů do 4 cm. (4,5) V našem souboru se objevila recidiva v nejkratším intervalu u pacientky s masivním postižením axily a tumorem velikosti 45 mm.

Prakticky od zavedení konzervativních výkonů do praxe se vedou rozsáhlé diskuse o rozsahu resekcí. Předpokladem prevence vzniku lokální recidivy je zajistit, aby resekcí okraj byl bez známek tumoru. (9) Tato zásada byla stanovena na Konsensus konferenci chirurgické léčby časněho karcinomu z roku 1991 a byla opět potvrzena na stejné konferenci v Miláně 2005. (3,6) Z dosavadních studií vyplývá, že není dostatek důkazů pro pevně definovaný rozsah lemu zdravé tkáně, jež by dominoval a zaručoval bezpečný konzervativní výkon bez lokální recidivy. Radiačním onkologům avšak v současnosti obvykle stačí 1-2 mm volné tkáně od hranice tumoru. (6) Při stanovení minimálního rozsahu lemu zdravé tkáně na našem pracovišti jsme vycházeli z výsledků Milánské studie. (8) Minimální vzdálenost resekcí linie od nádoru jsme určili 5 mm.

Vlastní konzervativní chirurgický výkon by měl být proveden tak, aby byl minimalizoval riziko vzniku recidivy a měl by mít přijatelný kosmetický efekt. Resekát musí být přesně stranově označen, aby byla zajištěna orientace resekatu při histologickém vyšetření a snadná identifikace místa, kde se případně resekcí linie dotýká tumoru. V případě, že hranice tumoru zasahuje do resekcí linie, měla by být provedena reresekce, až je dosaženo zdravých okrajů. Pokud nelze spolehlivě zajistit volné okraje resekatu je vhodná mastektomie. Počet lokálních recidiv v 10-letém sledování by se měl pohybovat od 5 do 10% tzn. pod 1% ročně. Pokud minimální vzdálenost tumoru od resekcí linie je pod 5 mm, tak provádíme reresekci. (6)

Pooperační mammografie spolu s klinickým sledováním jsou klíčové v časně diagnostice lokálních recidiv v prsu po konzervativním výkonu. Recidivy se objevují v ipsilaterálním a kontralaterálním prsu po konzervativním výkonu, avšak i po mastektomii. Obě metody dispenzarizace jsou nezastupitelné, protože ve vysokém procentu jsou lokální recidivy diagnostikovány pouze mammografií nebo pouze při klinickém vyšetření, což potvrzují závěry mnohých studií. Lokální recidivy byly diagnostikovány jen mammografií ve 42-47% a v 33-38% jen při klinickém vyšetření. Současně oběma metodami byla diagnosa stanovena pouze ve 14-25%. Zajímavé jsou výsledky sledování vztahu mezi způsobem stanovení diagnózy primárního tumoru a jeho recidivy. Nebyla potvrzena přímá jednoznačná vazba, avšak přesto lze sledovat jistou závislost mezi metodou stanovení diagnózy primárního tumoru a jeho následné lokální recidivy. Pokud je diagnosa primárního tumoru stanovena mammograficky převažuje diagnostika recidivy pouze opět mammografií a stejně tak u klinicky diagnostikovaných primárních tumorů a jejich recidiv. (16,17,18.) Způsob diagnózy nelze spolehlivě v našem souboru dohledat, avšak lokální recidiva velikosti 5 mm byla diagnostikovány pouze sonograficky a potvrze-

na core cut biopsií. Význam sonografie v diagnostice primárních tumorů se zvyšuje a tento trend se jistě projeví i v diagnostice lokálních recidiv.

Neoadjuvantní terapie zvyšuje možnost provedení radikálního výkonu u pokročilých nádorů a počet konzervativních výkonů tam, kde byla původně plánována mastektomie. Konzervativní výkon po neoadjuvantní chemoterapii klade zvýšené nároky na kvalitu chirurgického výkonu a také na hodnocení resekcí okrajů. Moderní chemoterapie zvyšuje procento kladných a také kompletních odpovědí na terapii. Při kompletní odpovědi již v resekatu nenacházíme maligní buňky původního tumoru. Konzervativní výkony po neoadjuvantní chemoterapii však vyžadují nejen zvýšenou pozornost při chirurgickém výkonu, ale i při výběru vhodných typů nádorů, tak aby počet lokálních recidiv byl srovnatelný s počtem lokálních recidiv bez neoadjuvantní terapie. Po neoadjuvantní terapii dochází ke zmenšení až vymizení tumoru, a proto je také diskutován rozsah tkáně, který je nutné odstranit. Existují různé názory na značení primárního tumoru, aby residuum po terapii bylo spolehlivě odstraněno a vyšetřeno. Bucholtz doporučuje odstranit klinicky evidentní residua nebo radiograficky viditelné onemocnění tak, aby byl dosaženo volných okrajů. (19) Protože počet lokálních recidiv po konzervativních výkonech po neoadjuvanci je převážně vyšší, M.D. Anderson centrum v Houstonu, které se dlouhodobě zabývá neoadjuvantní terapií, stanovilo kontraindikace konzervativních výkonů. Pacientky po neoadjuvantní chemoterapii nejsou indikovány pokud residuální nádor má více než 5 cm, při přetrvávání residuálního edému kůže, existuje-li přímý kontakt nádoru s kůží nebo je nádor fixován k hrudní stěně. Dále nejsou ke konzervativnímu výkonu indikovány difúzní mikrokalcifikace, multicentrický nádor a pacientky s kontraindikací radioterapie. Za rizikový faktor je považováno masivní postižení uzlin v čase diagnózy, residuální tumor více než 2 cm, multifokální residuální onemocnění a lymfovaskulární invaze. (19,20,21,22) Názory na značení tumoru se také mění a vyvíjí s účinností terapie. Veronesi doporučoval značení okrajů tumoru na kůži před zahájením chemoterapie. Kuerer (M.D. Anderson) doporučuje monitorovat reakci tumoru na terapii a značí klipem centrum nádoru pokud je menší než 2 cm. Obvykle po druhém cyklu chemoterapie. (23,24.) Do prezentovaného souboru nebyly zařazeny pacientky po neoadjuvantní chemoterapii. Vlastní zkušenosti s konzervativními výkony po neoadjuvanci jsme již prezentovali. (25) Sledujeme účinnost chemoterapie a klipem a značíme centrum nádoru. Metodou volby k řešení lokálních recidiv po konzervativních výkonech je mastektomie. Pro indikaci mastektomie existují tři zásadní důvody. Počet dalších lokálních recidiv v prsu dosahuje až přes 30%. Následný konzervativní výkon je již mnohdy nemožný pro nepřijatelný kosmetický výsledek, který by po reresekci nastal. V neposlední řadě existuje výrazné riziko poškození měkkých tkání prsu opakovanou radiací, i když v této oblasti existují moderní přístroje, které jsou velmi šetrné. Přes uvedená rizika jsou v literatuře prezentovány další konzervativní výkony po lokální recidivě v prsu. (8,24)

Vliv lokálních recidiv na prognosu onemocnění je hodnocen kontroverzně a názory lze rozdělit zhruba do tří sku-

pin: **1.**Lokální recidiva je převážně považována za předzvěst vzdálených metastáz a diseminace onemocnění. Je projevem zvýšené agresivity nádoru a markrem dalšího nepříznivého průběhu onemocnění. Vlastní recidivující tumor má minimální vliv na průběh onemocnění. (26,27) **2.** Recidiva je izolovanou událostí, kterou lze lokoregionálně léčit bez vlivu na budoucnost pacientky. Odhaduje se asi 60% podíl těchto pacientek.(28). **3.**Lokální recidiva ovlivňuje nepříznivě průběh onemocnění je zdrojem další diseminace maligních buněk. (28,29,30,31)

Bohužel definitivní závěry pomocí randomizované studie není možné získat z etických důvodů, a proto důkazy pro jednotlivá tvrzení jsou získávány pouze pomocí statistických modelů, které mají nedostatky. (28,31) V našem malém souboru pouze na jednu lokální recidivu prakticky bezprostředně navazoval vznik vzdálených metastáz, onemocnění generalizovalo a pacientka na karcinom zemřela. U ostatních se jednalo i izolovanou událost.

Tvrzení, že lokální recidivy nepříznivě ovlivňují průběh onemocnění vychází z nového hodnocení dlouhodobého vývoje a chování vlastního karcinomu prsu. Je prezentováno jako spektrální teorie. Spektrální teorie polemizuje s teorií Halstedovou a Fischerovou. (29,30,31.). Vychází z dlouhodobého pozorování průběhu onemocnění přesahujícího 20 roků, který nelze spolehlivě vysvětlit ani jednou z dřívějších teorií. Nový pohled na onemocnění podporují výsledky screeningu a moderní terapie. Snížení úmrtnosti o 30% po zavedení screeningu, stejné dlouhodobé výsledky radioterapie a konzervativních výkonů nahrazujících en block resekci, léčení subklinických stadií onemocnění s pomocí chemoterapie. Uvedené závěry a výsledky nekorespondující s dřívějšími teoriemi vývoje onemocnění. (29) Institut Gustave Roussy sledoval kinetiku karcinomu prsu u čtyř tisíc pacientek léčených v období 20 let. Na souboru sledoval průběh onemocnění, lokální recidivy i vztah lokálních recidiv na vznik vzdálených metastáz. Tým dospěl k zajímavým závěrům. Časový interval mezi stanovením diagnózy vzdálených metastáz a úmrtím je stejný jak u lokálních recidiv tak i bez nich. Závěr nepotvrzuje rozdílnou agresivitu tumorů u pacientek s a bez lokálních metastáz v prsu. Časová distribuce vzniku vzdálených metastáz u lokálních recidiv má dva

vrcholy na rozdíl od pacientek bez lokálních recidiv, kde je jejich vznik poměrně rovnoměrný. K podobným závěrům dospěl i Vicini při hodnocení jednoho tisíce pacientek. Registroval dva vrcholy vzniku vzdálených metastáz a to ve 2,5 a 6,5 roku, na rozdíl od pacientek bez lokálních recidiv, které neměly význačná maxima. (28) Overgaard a Ragaz prokázali, že pooperační radioterapie snižuje nejen výskyt pooperačních lokálních recidiv, ale následně i vznik vzdálených metastáz, což by také vysvětlovalo jejich negativní vliv na vývoj onemocnění. (32,33)

	Čas/měsíce	Velikost/mm	Histologie
S.I. (1957)	22	10	DCIS
K.H.(1963)	42	15	inv.duktální
B.M.(1949)	34	20	inv.duktální
Š.J. (1935)	14	20	inv.duktální
Z.M.(1927)	12	45	inv.duktální

Tabulka č.1: Charakteristika recidivujícího primárního nádoru

	chemoterapie	hormonální	boost
S.I. (1957)	+	+	+
Š.J. (1935)	-	-	+
B.M.(1949)	-	-	+
K.H.(1963)	+	-	+
Z.M.(1927)	-	+	+

Tabulka č.2: Adjuvantní terapie recidivujícího primárního nádoru

**Závěr:**

Vliv lokálních recidiv po konzervativních výkonech u karcinomu prsu ve vztahu k období bez relapsu a k délce přežití je kontroverzní. Recidivy mají však nepochybně neblahý vliv na psychiku postižených pacientek a tím na kvalitu života. Nepochybně také proto, že velmi často jsou recidivy řešeny mastektomií, které byly pacientky ušetřeny při primární operaci. Lokální recidivy musíme hodnotit jako selhání primární léčby a tak veškeré úsilí moderní multimodální léčby by mělo směřovat k minimalizaci rizika jejich vzniku.

**Literatura:**

1. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al., Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *A Engl J Med* 1989, 320, 822-828
2. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative Treatment of Early Breast Cancer.
3. Ann. Surg. March 1990 211 250-259 Treatment of Early – Stage Breast Cancer. *JAMA*, 1991 265 391-395
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty –year follow-up of a randomized study comparing breast – conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 347 1227-32
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty –year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 347 1233-41
6. Schwartz G., Veronesi U, Cough K, et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy *Cancer* 2006 107 242-250.
7. Voogd A, Nielsen M, Peterse J, et al: Differences in Risk Factor for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Two Large European Randomized Trials *J Clin Oncol* 2001 19 1688-1697
8. Veronesi U., Volterrani F., Luini A et al: Quadrantectomy versus Lumpectomy for small size breast cancer *Eur J Cancer* 1990 26 671-673
9. Singeltary E. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002 184 383-393.
10. Schmidt-Ullrich R., Wazer D., Tercilla O., et al. Tumor margin as-

- essment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma I. *J Radiation Oncology* 1989, 17 733-738.
11. Meric F, Mirza N, et al. Positive Surgical Margins and Ipsilateral Breast Tumor Recurrence Predict Disease-Specific Survival after Breast –Conserving Therapy. *Cancer* 2003 97 926-33.
  12. Leong C, Boyages J, Jayasinghe U. Effect of Margins on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast Conservation Therapy for Lymph Node – Negative Breast Carcinoma. *Cancer* 2004 100 1823-32
  13. Taghian A., Mohiuddin M., Jagsi R., et al. Current Perceptions Regarding Surgical Margin Status After breast – Conserving Therapy. *Ann Surg* 2005, 241: 629-639.
  14. Smitt M., Nowels K., Zdeblick M., et al. The Importance of the Lumpectomy Surgical Margin Status in Long Term Results of Breast Conservation. *Cancer* 1995 76 259-67.
  15. Anscher M, Jones P, Prosnitz L, Local Failure and Margin Status in Early – Stage Breast Carcinoma Treated with Conservation Surgery and Radiation Therapy. *Ann Surg* 1193 218 22-28.
  16. Chen Ch, Orel S, Harris E. Relation between the Method of Detection of Initial Breast Carcinoma and the Method of Detection of Subsequent Ipsilateral Local Recurrence and Contralateral Breast Carcinoma. *Cancer* 2003, 98 596-602
  17. Dershaw D, Cormick B, Osborne M. Detection of Local Recurrence after Conservative Therapy for Breast Carcinoma. *Cancer* 1992 70 493-496
  18. Smith T., Davidson N., Schapira D. et al. American Society of Clinical Oncology 1998 Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 1999 17 1080-182
  19. Chen A., Bernstam F., Buchholz T., Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy a prognostic index for clinical decision-making *Cancer* 2005 103 689-95
  20. Chen A: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M. D. Anderson Cancer Center Experience *J Clin Oncol* 2004 22 2303-2312
  21. Chen M., Bernstam F., Buchholz T. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003 98 1150-60
  22. Kuerer H., Singletary E, Buzdar A Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg* 2001 182 601-608 Veronesi U., Bonadonna G., et al., Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast, *Ann Surg* 1995 5 612-618
  23. Henry M. Kuerer, Douglas W. Arthur, Bruce G. Haffy. Repeat Breast-Conserving Surgery for In-Breast Local Breast Carcinoma Recurrence. *Cancer* 2004 100 2269-80.
  24. Duben J., Gatěk J., Dudešek B., et al: Konservativní výkony po neoadjuvantní chemoterapii u karcinomu prsu. Vybrané otázky z onkologie VI. 2002 Galen 145-147 ISBN 80-7262-196-3
  25. Tienhoven G., Voogd A., Peterse J. et al. J. Prognosis after Treatment for Loco – regional Recurrence after Mastectomy or Breast Conserving Therapy in Two Randomized Trials (EORTC 10801 and DBC-G-82TM) *Eur J Cancer*. 1999 35 32 – 38.
  26. Voogd A., Nielsen M., Peterse J. et al. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence after Breast – Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2001 19 1688-1697.
  27. Vicini F., Kestin L Huang R et al. Does local Recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast conserving therapy? *Cancer* 2003 97 910-919 Hellman S. Natural History of Small Breast Cancers. *J Clin Oncol* 1994 12 2229-2234
  28. Tubiana M, Koscielny S. Natural history of human breast cancer: Recent data and clinical implications. *Breast Cancer Research and Treatment* 1991 18 125-140
  29. Koscielny S, Tubiana M. The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer I. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999 43 11-24
  30. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997 337 949-55
  31. Ragaz J, Jackson S, Le S et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node – positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997 337 956-62.

Korespondenční adresa:  
 MUDr. Jiří Gatěk Ph.D.  
 Chirurgické oddělení nemocnice Atlas  
 Tř.T Bati 5135, 76001 Zlín  
 tel: + 420 57 7524503, fax: + 420 57 7522633  
 gatekj@nemocniceatlas.cz, gatekj@lycos.com, chirurgie@nemocniceatlas.cz

Došlo / Submitted: 6. 5. 2008  
 Přijato / Accepted: 20. 6. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.  
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.  
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

## POKYNY PRO AUTORY

Změny jsou uvedeny **tučně**.

„Klinická Onkologie“ (The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies) je časopis vycházející šestkrát ročně, zaměřený na všechny aspekty onkologie. Časopis je vydáván Českou lékařskou společností J.E.Purkyně. Časopis je indexován v Excerpta Medica a je dostupný na internetových stránkách České onkologické společnosti ([www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)) a Masarykova onkologického ústavu ([www.mou.cz](http://www.mou.cz)).

Časopis „Klinická Onkologie“ přijímá k publikaci originální práce, články přehledné, kasuistiky a ostatní rukopisy (dopisy redakci, diskuse, zprávy ze sjezdů, recenze knih a další oznámení). Články by měly být původní a obsahovat jinde nepublikované skutečnosti. Podmíněně lze publikovat poznatky, které byly publikovány v nerecenzované formě a nebo formou abstrakt. Přijímány jsou články v češtině, slovenštině a v angličtině, a to v elektronické podobě ve formátu MS Word a RTF. Články zasílejte na e-mailovou adresu redakce ([fait.brian@gmail.com](mailto:fait.brian@gmail.com), [fait@mou.cz](mailto:fait@mou.cz)). Obdržení článku je redakcí potvrzeno do 5 pracovních dnů, pakliže se tak nestane, prosíme, kontaktujte redakci k ověření situace. Všechny zaslání příspěvků musí být doprovázeny: 1. prohlášením o původnosti práce a spolupodílu autorů; 2. prohlášením o střetu zájmů. Formuláře prohlášení jsou k dispozici na internetových stránkách časopisu. Materiály převzaté z jiných pramenů a publikací mohou být publikovány jen s písemným souhlasem vlastníka autorských práv (nejčastěji nakladatelství, které publikaci vydalo). Články k publikaci jsou vybírány výkonnou redakční radou jednou měsíčně. Každý rukopis (vyjma zpráv, sdělení, recenzí a korespondence) je hodnocen v recenzním řízení (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Pro přijetí manuskriptu k publikaci redakční rada vyžaduje pozitivní hodnocení dvou hodnotících expertů v dané problematice. Jsou-li posudky kontroverzní, je vyžádán další nezávislý posudek, nebo rozhoduje výkonná redakční rada. Po ukončení recenzního řízení jsou autoři vyzváni k reakci na hodnocení recenzentů, a v případě přijetí článku i k vyplnění a odeslání formuláře o převodu autorských práv. Autoři před konečným tiskem obdrží obsah stránek ke korektuře chyb podle ČSN 88 0410. Nepřijatá příspěvky jsou vráceny autorům.

Doporučený postup pro přípravu rukopisu  
**Příprava rukopisu vychází z příslušných ČSN a z doporučeného postupu ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors, <http://www.icmje.org/>)**

### Úvodní list

Úvodní list musí obsahovat následující informace: (1) krátký a výstižný „Název práce“; (2) anglický překlad názvu; (3) seznam autorů (uveďte příjmení, jméno a kontaktní e-mailovou adresu); (4) úřední název a sídlo

pracoviště autora/ů; (5) příjmení a jméno hlavního autora, úřední název jeho pracoviště, poštovní adresa, e-mailová adresa, telefon; (6) příjmení a jméno korespondujícího autora (pokud se neshoduje s hlavním autorem), úřední název jeho pracoviště, poštovní adresa, e-mailová adresa, telefon; (7) „Klíčová slova:“ maximálně 8 klíčových slov, nutné je použít odborné termíny zahrnuté v tezauru deskriptorů Medical Subject Headings (MeSH) a jejich českého překladu (MeSH-CZ, [www.nlk.cz](http://www.nlk.cz)); (8) anglický překlad klíčových slov „Keywords“; (9) u původní práce, přehledu a kasuistiky je vyžadován „Souhrn“ o rozsahu 200 až 300 slov, který rozčleňte na: (a) „Východiska“, (b) „Soubor pacientů a metody“, nebo „Materiál a metody“, u přehledových článků „Cíl“, u kasuistiky „Pozorování“ nebo „Případ“, (c) „Výsledky“ (pouze u původní práce), (d) „Závěry“; (10) anglický překlad souhrnu „Summary“ s výše uvedeným vnitřním členěním na: (a) „Backgrounds“, (b) „Patients and Methods“, nebo „Materials and Methods“, or „Design“, „Case“ or „Observation“, (c) „Results“, (d) „Conclusion“; (11) „Poděkování“ spolupracovníkům a sponzorům projektu. V nezbytném případě a na požádání, je redakce schopna zajistit překlad názvu a souhrnu do angličtiny.

### Text rukopisu

Uspořádání a výstižný text rukopisu pište ve dvojitěm řádkování a všechny stránky číslyte. Doporučujeme následující formáty (fonty) písma: „Times New Roman“, „Arial“, nebo „Courier“, o velikosti 11, nebo 12 bodů. **Text formátujte pouze pomocí zabudovaných funkcí textového editoru, např. „Tučné“, „Kurzíva“, „Zarovnat na střed“ apod. V žádném případě nepoužívejte pro formátování dokumentu mezerník (!). Pro vytváření seznamů a číslovaných seznamů využijte funkce automatického číslování a odrážky v textovém editoru (např. v MS Word funkce „Odrážky a číslování“).** Při psaní nezaměňujte písmeno „O“ s číslicí „0“, stejně tak písmena „I“ a „l“ s číslicí „1“ apod.; ačkoliv tyto znaky mohou vypadat v některých fontech podobně, při jejich převodu do fontu jiného tyto podobnosti zanikají. Maximální počet stránek pro kasuistiku je omezen na 5 stran a ostatní rukopisy na 3 strany. Původní a přehledové práce nemají rozsah rukopisu omezen, rukopis původní práce však musí být dále členěn na: (a) „Východiska“, (b) „Soubor pacientů a metody“, nebo „Materiál a metody“, (c) „Výsledky“, (d) „Diskuse“, (e) „Závěr“. V části (b) musí být zmíněn informovaný souhlas a/nebo schválení etického komisí. V případě práce s laboratorními zvířaty musí být navíc uvedeno, že projekt splňoval normy pro práci s laboratorními zvířaty a byl schválen příslušnou komisí pro práci s laboratorními zvířaty. Rukopis přehledové práce a kasuistiky nemusí mít závazné vnitřní členění, doporučujeme ho však uvést „Úvodem“ a dále rozčlenit do logických kapitol. Text musí dále obsahovat odkazy na případné grafy, obrázky, fotografie či tabulky, a to v následující podobě: (graf č. 1), (obrázek č. 1), (tabulka č. 1). V textu rukopisu uvádějte citace jednotně, a to buď v závorce hranatého „[ ]“ nebo

kulatého „( )“ typu, psány arabskými číslicemi, seřazeny v návazném pořadí. Nestandardní zkratky vysvětlete již při prvním použití. Podrobné informace k přípravě jednotlivých typů rukopisů naleznete na internetových stránkách časopisu ([www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)).

### Literatura

Citovány by měly být pouze práce v bezprostřední souvislosti s publikovanou prací. Úprava bibliografických referencí vychází z normy ISO 690 a přizpůsobuje se formátu citací v databázi MEDLINE/PubMed. Citace seřadte ve vzestupném číselném pořadí, které se musí shodovat s pořadím citace v textu. **Pro vytvoření seznamu využijte funkce automatického číslování, citace nečísľujte ručně.** V citaci uvádějte všechny autory při počtu do tří. Při větším počtu autorů vypište první tři a následně použijte zkratku: „et al.“ Na konci citace označte stránky. Práce v tisku a/nebo odeslané k publikaci mohou být zahrnuty do seznamu citací. Formát citací: Originální a přehledové práce: 1. Zitterbart K, Kadlecová J, Zavřelová I, et al. Pilotní studie exprese izoforem proteinu p73 u meduloblastomu: možný podíl p53-homologního proteinu s potenciálním prognostickým významem v tumorigenezi embryonálních nádorů CNS. *Klinická onkologie* 2006;19(4):228-233. 2. Nielsen T, Hsu F, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367-74. Kapitoly z knih: 1. Adam Z, Tomáška M, Vorlíček J. Další primárně kožní

lymfomy. In: Adam Z, Vorlíček J. *Hematologie II*, 1. vyd. Praha, Grada; 200. s.303-310. Další vzory naleznete na internetových stránkách časopisu *Klinická onkologie*. Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce tématikou se zabývající. Jejich přehled nabízí databáze Národní lékařské knihovny ([www.nlk.cz](http://www.nlk.cz)) a databáze časopisu *Klinická onkologie* ([www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)). K tomuto požadavku bude přihlíženo i při recenzích.

### Obrázky, grafy, tabulky, schémata, fotografie

Obrázky, grafy, tabulky, schémata a fotografie musí mít profesionální úroveň. Vložte je za konec textu manuskriptu a dále je zašlete v samostatných souborech s jednoznačným označením (např. „obrazek1.bmp“, „tabulka1.doc“). Minimální rozlišení grafických souborů je 200x400 pixelů, akceptujeme všechny běžné formáty, mimo soubory vytvořené v programech MS Excel a MS PowerPoint. **Grafické soubory vytvořené pomocí programu Statsoft STATISTICA zasílejte v běžných bitmapových formátech (např. JPEG, BMP, PNG apod.), v žádném případě je nezasílejte ve formátu MS Word (!). V případě formátu JPEG použijte takový stupeň komprese, který zobrazovanému objektu nejlépe vyhovuje. Pokud velikost všech obrázků přesáhne 15 MB, je třeba redakci kontaktovat a domluvit se na vhodném způsobu předání materiálů.** Tiskneme i barevně. Názvy a detailnější popisy obrázků, grafů, tabulek, schémat a fotografií musí být uvedeny v samostatném souboru: „Názvy a popisky ilustraci.doc“

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

*Changes are in bold.*

„Klinická Onkologie“ (Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies) is a journal issued six times a year aimed at all aspects of oncology. The Czech Medical Society of J.E.Purkyně publishes the journal. The journal is indexed in Excerpta Medica and is accessible on the website of the Czech Oncological Society ([www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)) and Masaryk Memorial Cancer Institute ([www.mou.cz](http://www.mou.cz)).

Journal „Klinická Onkologie“ accepts for publication original reports, review articles, case reports and other manuscripts (letters to the editor, discussions, reports from congresses, book reviews and other announcements). Articles should be original and contain findings not published anywhere else. Findings published in unreviewed form and/or in the form of an abstract can be published conditionally. Articles in Czech, Slovak or English are accepted in electronic form in MS Word and RTF formats. Send articles to the e-mail address of the editorial office ([fait.brian@gmail.com](mailto:fait.brian@gmail.com), [fait@mou.cz](mailto:fait@mou.cz)). The editorial office confirms receipt of an article within 5 workdays. If this should not be the case, please contact the editorial office to verify the situation. All contributions must be accompanied by: 1. declaration of authenticity of the work and co-authors' contributions; 2. declaration of conflict of interests. Forms for declarations are available at the journal's website. Materials taken from other sources and publications can be published only with written consent of the owner of copyrights (most commonly the publishing house that published the work). Articles are selected for publication by the executive editorial board once a month. Every manuscript (except for reports, announcements, reviews and correspondence) is assessed in a review procedure (peer review) with mutual anonymity ensured. For the acceptance of a manuscript for publication the editorial board requires a positive evaluation by two evaluating experts in the relevant field. If the reviews are controversial a further independent review is sought or the executive editorial board takes a decision. At the conclusion of the review procedure the authors are asked to react to the evaluation of the reviewers and in case of acceptance of an article for publication also to fill-in and send a form on transfer of copyrights. Authors receive page layouts for correction before final print, according to ČSN 88 0410. Refused contributions are returned to authors.

#### *Recommendations for Preparation of Manuscripts*

Preparation of a manuscript is based on the relevant ČSN norms and the procedure recommended by ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors, <http://www.icmje.org/>).

#### *Title List*

The title list must contain the following information: (1) short and apt “Title of Work”; (2) English translation of the title; (3) list of authors (put down surname, name and contact e-mail address); (4) official name and address of authors' workplace(s); (5) surname and name of the main author, official name of his or her workplace, mailing address, e-mail address, telephone; (6) surname and name of the

corresponding author (if different from the main author), official name of his or her workplace, mailing address, e-mail address, telephone; (7) “Keywords:” maximum of 8 key words, it is appropriate to use professional terminology included in the thesaurus of descriptors of Medical Subject Headings (MeSH) and their Czech translation (MeSH-CZ, [www.nlk.cz](http://www.nlk.cz)); (8) English translation of the “Keywords;” (9) for original reports, review articles and case reports a “Summary” is required of maximum 200 words divided into: (a) “Backgrounds,” (b) “Patient Group and Methods” or “Material and Methods”, for review articles “Aim,” for case report “Observation” or “Case,” (c) “Results” (only for original reports), (d) “Conclusions”; (10) English translation of the “Summary” with the abovementioned subdivisions: (a) “Backgrounds”, (b) “Patients and Methods”, or “Materials and Methods” or “Design”, “Case” or “Observation”, (c) “Results”, (d) “Conclusion”; (11) “Acknowledgements” of colleagues and project sponsors. In case of necessity and when asked the editorial office is capable of providing English translation of the title and summary.

#### *Manuscript Text*

Structured and apt text of the manuscript should be conceived in double-space and all pages should be numbered. Recommended font formats: “Times New Roman”, “Arial” or “Courier”, size 11 or 12 points. **The text should only be formatted using the built-in functions of your text editor, such as “Bold”, “Italic”, “Align center” etc. Never use the spacebar for formatting. When creating numbered or bulleted lists, use your text editor's built-in automating function (for example MS Word's “Bullets and numbering” function). Do not use the character “O” instead of character “0” or characters “I” and “l” instead of character “1”; while these characters may appear similar when using certain fonts, once exported to a different font, these similarities may disappear.** Maximum number of pages for case reports is limited to 5 and other manuscripts to 3 pages. Original and review article manuscripts are not limited, however the manuscript of original report must be further subdivided into: (a) “Backgrounds”, (b) “Patients and Methods” or “Materials and Methods”, (c) “Results”, (d) “Discussion”, (e) “Conclusion”. In part (b) informed consent and/or approval of ethics committee must be mentioned. In case of work with laboratory animals it must further be mentioned that the project conformed to the norms for work with laboratory animals and was approved by the relevant committee for work with laboratory animals. Manuscript of review article and case report does not have to conform to obligatory internal division, however we suggest that it is begun with “Introduction” and further subdivided into logical chapters. The text must further contain references to occasional graphs, pictures, photos or tables in the following format: (graph no. 1), (picture no. 1), (table no. 1). In the text of the manuscript mention citations uniformly, either in parentheses of square “[ ]” or round “( )” type using Arabic digits in consecutive order. Explain other than standard abbreviations when first using them. You can find detailed information regarding preparation of the individual types of manuscripts on the journal's website ([www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)).



### Literature

Only works closely related to the published work should be cited. Bibliographic references format is based on the norm ISO 690 and is adjusted to the citation formats in the database MEDLINE/PubMed. Align citations in rising numerical order matching the order of citations in the text.

**Use the text editor's built-in automating features to create a numbered bibliography. Do not number the citations in the bibliography by hand.**

Mention in the citation all authors when there is three or less. When there is more than three authors put down the first three and use the abbreviation: "et al." At the end of each citation specify the pages. Works that are being printed and/or that are sent for publication can be included in the citation list. Citation Format: Original and review articles: 1. Zitterbart K, Kadlecová J, Zavřelová I, et al. Pilotní studie exprese izoforem proteinu p73 u meduloblastomu: možný podíl p53-homologního proteinu s potenciálním prognostickým významem v tumorigenezi embryonálních nádorů CNS. *Klinická onkologie* 2006;19(4):228-233. 2. Nielsen T, Hsu F, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367-74. Chapters form books: 1. Adam Z, Tomáška M, Vorlíček J. Další primárně kožní lymfomy. In: Adam Z, Vorlíček J. *Hematologie II*, 1. vyd. Praha, Grada; 200. s.303-310. Further examples can be found at the website of "Klinická onkologie." Editorial

office recommends that Czech and Slovak works dealing with the issue are mentioned in the citations. Their overview is available from the National Medical Library Database ([www.nlk.cz](http://www.nlk.cz)) and database of "Klinická onkologie" journal ([www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)). This requirement is taken into consideration when the articles are reviewed.

### *Pictures, graphs, tables, schemes, photos*

Pictures, graphs, tables, schemes and photos must be of professional quality. Add them at the end of the manuscript and also send them in separate files with distinctive makings (for example "picture1.bmp", "table1.doc"). Minimum quality of graphic files is 200x400 pixels. We accept all usual formats except for files created in MS Excel and MS PowerPoint. **Graphic files created using Statsoft STATISTICA must be sent in a bitmap file format (such as JPEG, BMP, PNG etc.), they mustn't be sent in the MS Word format. In case of the JPEG file format, compression adequate to the file's content must be used. When the size of all graphic files crosses 15 megabytes, it is necessary to arrange the exchange of the file(s) with the editorial office.** We also do colour print. Titles and detailed descriptions of pictures, graphs, tables, schemes and photos must be provided in a separate file: "Names and descriptions of illustrations.doc".

### KDE A JAK V ČESKÉ REPUBLICE UMÍRAJÍ ONKOLOGIČTÍ PACIENTI? - NĚKOLIK POZNÁMEK O POTŘEBĚ A DOSTUPNOSTI PALIATIVNÍ PÉČE

#### WHERE AND HOW DO THE CANCER PATIENTS IN THE CZECH REPUBLIC DIE? - SOME REMARKS ON THE NEED AND AVAILABILITY OF PALIATIVE CARE

SLÁMA O., J. NOVÁK

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, AMBULANCE PODPŮRNÉ A PALIATIVNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

#### Kolik lidí umírá na onkologické onemocnění

V ČR každoročně zemře na zhoubný nádor kolem 28 000 osob. Pořadí nejčastějších příčin úmrtí se posledních letech významně nemění. Úmrtí na nádorová onemocnění představují 26,7% všech úmrtí a jsou co do četnosti na druhém místě za onemocněními oběhové soustavy [1]. U mužů byly v roce 2006 nejčastější příčinou nádory plic (4065 úmrtí), tlustého střeva (1397) a prostaty (1365); u žen nádory prsu (1909), plic (1451) a tlustého střeva (1082). Tato čísla jsme obvykle zvyklí analyzovat v souvislosti s úvahami o systému prevence, časné diagnostiky, popř. o výsledcích onkologické léčby. Úmrtí na nádorové onemocnění je v tomto kontextu chápáno jako potenciálně preventabilní negativní událost, ke které by nemuselo dojít, pokud by byl nádor včas diagnostikován a adekvátně léčen. *Paliativní medicína k těmto číslům přistupuje z poněkud odlišné perspektivy. Klade si otázku, kde, tj. ve kterých segmentech zdravotnického systému, se tito nemocní v závěru života vyskytují, a zda je péče, která jim je dostupná, saturuje jejich specifické potřeby.*

#### Kde onkologičtí pacienti umírají

Strukturu zemřelých onkologických pacientů v ČR v roce 2006 podle místa úmrtí uvádí tabulka č.1. Tato čísla se meziročně příliš nemění. Vyplývá z nich, že téměř tři čtvrtiny onkologických pacientů umírají v lůžkových zdravotnických zařízeních, více než jedna polovina v nemocnicích na lůžkách akutní péče. Přibližně jedna šestina onkologických úmrtí nastává doma. Z těchto dat se bohužel nedozvíme, jak dlouho před smrtí byli pacienti do zdravotnického zařízení přeloženi. Je pravděpodobné, že nezanedbatelná část onkologicky nemocných prožila významnou část závěrečné fáze nemoci v domácím prostředí a do zdravotnického zařízení byli přijati až při finálním zhoršení. Přesnější analýzu závěru života (např. posledních 3 měsíců života) z hlediska typu poskytnuté zdravotní péče, počtu hospitalizací, návštěv u ambulantních specialistů, počtu zásahů lékaře RLP, pobytů na JIP převozů mezi zdravotnickými zařízeními, počtu krevních odběrů, drahých vyšetření, apod., by bylo možné rekon-

struovat pouze na základě dat zdravotních pojišťoven. Taková analýza by byla jistě velmi přínosná pro diskusi o racionální organizaci paliativní péče. Problematika čerpání zdravotní péče v závěru života nebyla v ČR dosud systematicky analyzována.

#### Jak onkologičtí pacienti umírají

Z výše uvedeného počtu 28 000 úmrtí na onkologické onemocnění nastává pouze malá část úmrtí (cca 2 000 pacientů ročně) v důsledku akutní komplikace protinádorové léčby (např. sepse při leukopenii po chemoterapii, krvácení při trombocytopenii, komplikace operačního výkonu, fatální plicní embolie během protinádorové léčby, atd.). Tito pacienti umírají většinou v lůžkových zařízeních akutní péče (JIP a ARO). V závěru života jsou léčeni intenzivní podpůrnou léčbou s plným využitím postupů intenzivní medicíny a anesteziologie a resuscitace. U většiny onkologicky nemocných (cca 26 000 pacientů ročně) je však charakter péče v závěru života odlišný. Obvykle několik týdnů až měsíců před smrtí lékaři rozhodují o ukončení, resp. nepodání protinádorové léčby a tito nemocní dostávají „symptomatickou paliativní péči“. Přechodu na paliativní péči někdy předchází roky života s nádorovým onemocněním, které bylo kontrolované protinádorovou léčbou, jindy je symptomatický paliativní přístup zvolen s ohledem na stupeň pokročilosti nemoci a na celkový stav pacienta od okamžiku diagnózy. Rozhodnutí o přechodu na symptomatickou paliativní péči má pro pacienta velmi závažné důsledky psychologické (= je otevřeně konfrontován s letálním charakterem své nemoci), ale také praktické organizační (= vyvstává otázka, kdo bude nadále hlavním koordinátorem péče a kde bude pacient v případě potřeby hospitalizován). Co to je symptomatická paliativní péče? V pojetí řady onkologů ale i jiných zdravotníků je symptomatická paliativní péče vymezena především negativně: „pacient v paliativní péči už nebude dostávat chemoterapii, nebude dostávat drahá antibiotika, neměl by dostávat krevní deriváty, neměl by být přijímán na lůžko onkologického centra, na JIP... atd. Součástí tohoto pojetí je představa, že pacienti v symptomatické paliativní péči potřebují vlastně pouze dostatek analgetik a ošetřovatelskou péči, kterou jim může nejlépe zajistit rodina, praktický lékař a sestry home care. Tento minimalistický přístup však vede často ke zcela neadekvátní a profesionálně a lidsky nezvládnuté péči. *Pacient s pokročilým nádorovým onemocněním má řadu potřeb v oblasti tělesných symptomů (anorexie, únava, nevolnost, zvracení, bolest, dušnost, pocení, atd.), psychologických obtíží (úzkost, smutek, deprese, stavy zmatenosti), a i v oblasti sociální a spirituální (otázky viny, odpuštění, strachu ze smrti, smíření). Tito nemocní potřebují dobře koordinovanou multidisciplinární paliativní péči.* Paliativní péče může mít různé organizační formy. Jedním z modelů je lůžkový hospic [3]. S celkovou kapacitou kolem 300 lůžek jsou v ČR však hospice místem, kde tráví závěr života pouze 7% onkologicky nemocných (průměrná délka pobytu 35 dní, medián 14 dní). Ostatní formy specializované paliativní péče (lůžková

oddělení, domácí hospic, konziliární ambulance) jsou velmi málo rozvinuty. V roce 2008 je v ČR specializovaná paliativní péče dostupná pouze menšině umírajících onkologických pacientů. Existuje řada přímých i nepřímých náznaků, že péče o pacienty v závěru života trpí vážnými nedostatky. Praktičtí lékaři často nemají znalosti a dovednosti, ale ani motivaci o takto nemocné v domácím prostředí pečovat. Agentury home care většinou nenabízejí trvalou dostupnost a složitější péči o umírající nemocné personálně ani materiálně nezvládají. Nemocní jsou tak v závěru života často přijímáni na lůžka akutní péče. Zde se však často setkávají s lékaři, kteří rovněž efektivní symptomatickou léčbu neovládají, nejsou trénovaní ve specifických komunikačních dovednostech, nejsou schopni s pacienty a rodinou ujasnit cíle léčby, často zde není fakticky dostupná psychologická ani spirituální péče, atd. Výsledkem je zbytečné, nedostatečně mírněné utrpení umírajících a frustrace na straně příbuzných a pozůstalých. Lze namítnout, že výše uvedený popis je příliš pesimistický. Existují zařízení, kde díky „osvíceným“ vedoucím lékařům a sestřám je o nemocné v závěru života pečováno dobře. Jedná se ale skutečně o výjimky [4]. Domníváme se, že je třeba na půdě zdravotnických zařízení, onkologických center, odborné společnosti a vzdělávacích institucí začít vést

*konceptní diskusi o tom, jak učinit kvalitní multidisciplinární paliativní péči reálně dostupnou všem nevyлéčitelně nemocným, a to nejen v hospicích, ale ve všech prostředích zdravotnického systému, kde tito nemocní závěr života prožívají (viz tabulka č.1).*

Místo úmrtí	Počet
nemocnice	16 341
LDN	2 686
psychiatrické léčebny	120
hospice	1 850
doma	4 571
zařízení sociální péče	458
ostatní	2 696
celkem	28 722

**Tabulka č.1.:** Struktura zemřelých onkologických pacientů v roce 2006 podle místa úmrtí [1]

### Literatura

1. Zemřelí 2006. Praha: ÚZIS, 2007. 104 s. (Zdravotnická statistika). ISBN 80-7280-703-1
2. Zdravotnická ročenka České republiky 2006. Praha: ÚZIS, 2007, 258 s. ISBN 978-80-7280-736-9
3. Sláma, O., Kabelka, L., Vorlíček, J. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén, 2007. 361s. ISBN 978-80-7262-505-5
4. Sláma, O., Špínka, Š. Koncepte paliativní péče v ČR: pracovní materiál k odborné a veřejné diskusi. Praha: Cesta domů, 2005. 75 s. ISBN 80-239-4330-8

## ZÁPIS ZE SCHŮZE VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI DNE 27. 5. 2008 V LIBERCI

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Petruželka, Aschermannová, Příbylová, Jelínková, Fínek, Cwiertka, Bartoš, Feltl

Omluveni: Abrahámová, Žaloudík, Stáhalová, Petera

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a překontroloval zápis
2. Prim. Bartoš přivítal všechny účastníky v Liberci
3. Prof. Petruželka informuje výbor ČOS o doporučených postupech v léčbě urologických malignit vytvořených Českou urologickou společností. Výbor ČOS velice pozitivně hodnotí kvalitu guidelines. Všichni členové výboru ČOS do 8.6. 2008 zašlou připomínky k návrhu prof. Petruželkovi. S výborem Urologické společnosti se nad doporučeními sejdou Petruželka, Fínek .
4. Běh Tesco - spoluorganizuje ČLS JEP, tisková konference na toto téma proběhne 10.6. 2008 ve 13 hodin v Praze, místo bude upřesněno.
5. Příručka k českému předsednictví EU Czech Oncology in Numbers 2008 vyjde na podzim 2008, náklady na vydání uhradí MZ ČR.
6. Výbor ČOS doporučuje uspořádat tiskovou konferenci na téma doporučení Evropské unie The Burden of Cancer, česká onkologie splňuje převážný počet doporučených bodů . Tisková konference se uskuteční 4.6. 2008 v Purkyňově ulici v Praze.
7. Výbor ČOS navrhuje pravidelné auditování KOC/KOS z hlediska plnění kritérií jejich existence. O záměru výboru ČOS bude informována VZP i Svaz pojišťoven, protože považuje za nezbytné zapojit do tohoto procesu plátce zdravotní péče.
8. Výbor ČOS přebírá záštitu nad Jihočeskými onkologickými dny 2008.
9. Postgraduální medicína - zvláštní číslo vyjde v prvním čtvrtletí 2009 s tematikou dětské onkologie a radiční onkologie.
10. Za příspěvky na www.linkos budou autoři článků honorováni, bude provedena aktualizace všech doposud uveřejněných článků.
11. Dopis Dr. Svobody z ORTO FN v Plzni. Výbor ČOS bere na vědomí a připojuje jeho text k zápisu a k široké diskuzi.
12. Výbor ČOS nemá námitek, aby nový lék ixabepilon (léčba MBC) byl využíván i mimo KOC/KOS.
13. Výbor ČOS nepřebírá záštitu nad podzimními semináři firmy Novartis - Právní aspekty léčby.
14. Zpráva o hospodaření revizní komise - revizní komise předkládá stav fondu ČOS ve výši 630 089,39 Kč.
15. Prof. Vyzula - chválí všechny KOC/KOS za zadávání dat do registrů nákladné onkologické léčby.
16. Výbor ČOS přebírá záštitu nad registry nákladné onkologické léčby, garantem je Rada registrů, jejím předsedou je prof. Vyzula.
17. Na příští schůzi výboru ČOS bude pozván zástupce Společnosti pro porty.
18. Příští schůze výboru ČOS se uskuteční 17. 6. 2008 v Hradci Králové.

### Příloha k zápisu - dopis zaslaný výboru ČOS od MUDr. Tomáše Svobody z ORTO FN Plzeň

Vážení přátelé, jelikož minule spojení snad dobře zafungovalo, posílám další náměty do diskuze výboru ČOS:

1. navrhuji v rámci úprav a jednání s pojišťovny sladění blue booku a pojišťovenského yellow booku, kde nadále přetrvává řada nesrovnalostí, spíše však nesmyslů. Jako první tedy přichází řeč na již v minulosti diskutovaný Zoladex. Není pochyb o tom, že ovariální suprese je jednodušší a výhodnější než kastrace (udržení kostní denzity, nezvýšení kardiovaskulárních komplikací apod.). V rámci panelů Eva (nyní Žena) 35 jsme debatovali, zda LH-RH analog podávat 2 či 3 roky, nebo dokonce 5 let, ale žlutá kniha je o něčem jiném. Zde je třeba tedy značné změny.

2. navrhuji změnit doporučení pro indikaci cetuximabu u kolorektálního karcinomu týkající se povinnosti stanovení EGFR. V okolních státech je již dávno opuštěno a Erbitux lze užít vždy (stejně jako u nádorů H+N) bez jeho vyšetření, neboť i u kolorektálních tumorů je účinný bez ohledu na výsledek tohoto vyšetření. Naopak je součástí indikace podání léku vyšetření k-Ras, kdy v případě jeho mutace není u léku zaznamenána léčebná odpověď. To je navíc třeba zavést i z důvodu indikace dalšího z bioterapeutik, Vectibixu.

3. Jako poslední příspěvek bych rád upozornil na nebezpečné tendence, které se objevily v evropských stá-

tech (hlavně Německu nebo Rakousku již mají tyto potíže), vedoucí k roztříštění onkologie. Podobné lze pozorovat i u nás. Jedná se o zřizování různých onkologických podskupin, pokud jsou jim uděleny i další pravomoci. Pak tzv. uroonkologové chtějí léčit onkologickými metodami nádory ledvin a prostaty, existují pneumoonkologové, onkogynekologové, onkochirurgové a další se stejnými cíli. Jestli si i onkogastroenterologové budou léčit nádory GIT, nezbyde klinickým onkologům vlastně již nic. Pak snaha o ucelenou péči v KOC vejde vniiveč. Svědkem mi je prim.Petráková z MOÚ, která se rovněž takového semináře s kolegy z Rakouska zúčastnila. I když je tedy v rámci ČOS možné ustanovovat jakési takovéto podskupiny, stále by mělo být zachováno, že onkologická léčba patří onkologům, kteří nejlépe vědí, kdy a co podat a jaké může mít taková terapie časné i pozdní účinky. Když vidím, jakým způsobem uroonkologové léčí hormonálně nádory prostaty, mám velmi špatný pocit, když je slyším, jak chtějí podávat cílenou biologickou léčbu u nádorů ledvin. Chirurgy také moc nezajímají pravidelná sledování laboratorních hodnot apod. Takže prosím o zaujmutí jasného přístupu s tím, že tak jako my budeme co nejméně zasahovat do operací chirurgů všech oborů, úkolem onkologicky vzdělanějších ostatních odborností bude poslat včas pacienta se zhoubným nádorem ke klinickému nebo radiačnímu onkologovi, nikoliv jej dále léčit jinými metodami. A navíc v situaci, kdy zřejmě nebude podle novely zákona ani zapotřebí, aby měli onkologickou atestaci, ale jen jakousi specializační průpravu.

Děkuji a přeji krásné dny,  
T.Svoboda, Plzeň

### ZÁPIS ZE SCHŮZE VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI DNE 17. 6. 2008 V HRADCI KRÁLOVÉ

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Petruželka, Aschermannová, Příbylová, Fínek, Cwiertka, Bartoš, Feltl, Abrabámová, Žaloudík, Stáhalová, Petera

Omluveni: Jelínková

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a překontroloval zápis, následně přivítal přítomné hostitel prof. Petera.
2. Uroonkologická diagnosticko - léčebná schémata: Uroonkologická léčebná schémata jsou připravena k definitivnímu zpracování, do příštího týdne ještě možno poslat poslední připomínky od členů výboru. Komentář výboru SRBOF dodá prof. Petera též do týdne. Po setkání se zástupci Urologické společnosti (za ČOS Fínek a Petruželka) bude na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) a stránkách Urologické společnosti zveřejněna konečná verze, která bude konsensem a bude ji možné upravovat v pravidelných intervalech a bude otevřená k připomínkám a námětům všech členů uvedených společností.
3. Modrá kniha ČOS - nová aktualizovaná verze: Modrá kniha je otevřena k pravidelné úpravě na základě aktuálních výsledků klinických studií, termín dodání připomínek a návrhů změn pro aktualizované vydání poslat prof. Vyzulovi do týdne, aby byl dostatek času pro zpracování. Členům výboru bude ještě zaslán návrh vypracovaného doporučení pro podávání bisfosfonátů k připomínkám též do týdne.
4. Jednání se zástupci VZP: 27.6. v 10. 00 hod. navrhovaný termín setkání se zástupci VZP k jednání ohledně rozporů v úhradách a doporučeních (SPC versus „žlutá kniha“, VZP). Připomínky a náměty možno zaslat k rukám prof. Vyzuly.
5. Tisková konference prof. Vorlíček: Tiskové konference na téma: Evropský parlament a onkologie splnila své poslání včetně pozitivní besedy s novináři.
6. Tesco běhy proti rakovině - termíny - účast členů společnosti víc než vhodná: Termíny vždy v sobotu dopoledne, kromě Prahy.
  - Plzeň 30.8.
  - Praha 13.9.
  - HK 23.8.
  - CB 6.9.
  - Frydek Místek 20.9.
  - Brno 27.9.
  - Most 4.10.

Vybrané finanční prostředky budou poukázány ČOS.

7. Registry garantované ČOS: Prof. Vyzula informoval o významném zlepšení všech registrů provozovaných pod patronací Rady registrů ČOS na všech pracovištích onkologické sítě kromě Ústavu radiační onkologie FN Bulovka Praha. Funkčnost registrů je jednou z podmínek pro zařazení do onkologické sítě garantované ČOS.
8. Termíny a místa schůzí výboru:
  - 23.9. Praha /FN/
  - 14.10. Pardubice
  - 18.11. Brno / MOÚ/
  - 16.12. Praha /VFN/
9. Noví členové ČOS: A. Lacková Cheb, M. Broďák Hradec Králové, J. Vlasák Třebíč, J. Abbas Třebíč, T. Abed Mosul Oncology Hospital.
10. Legislativa pro provádění genetických vyšetření – legislativa genetických vyšetření - požadavky ČOS: Genetické vyšetřování lze provádět pouze v návaznosti na komplexní péči akreditovaných zdravotnických pracovišť. Spolupráce na přípravu podkladů pro úpravu stávající a přípravu budoucí legislativy provádění genetických testů a vyšetření musí být prováděna v úzké součinnosti a pouze za garance odborných společností včetně ČOS.
11. Odpověď řediteli Františkových lázní - prof. Vorlíček: Ředitel MUDr. Josef Zoul dostal pozitivní odpověď, ČOS podporuje lázeňskou léčbu podle platných indikací.
12. Výbor vzal na vědomí dopis prim. Skovajsové ohledně připojení ke KOS Praha a SČK.
13. Perspectives in Urology - konference místo konání Praha 25.- 27.6., přihlášky stále možné. viz [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz). Z hlediska urologické onkologie mimořádná událost za účasti předních světových expertů.
14. Diskuze:

Prof. Žaloudík: otázka další specializace, vymezení specializačních oborů.

Současný stav: Atestace v oborech interní, radiační a dětské onkologie. Základ je interní kmen z interny (pro interní a radiační onkologii) a pediatrie. ČOS podporuje certifikované kurzy v chirurgické onkologii.

Zápis ze schůze výboru ČOS bude zaslán vedoucím akreditačních komisí MZ ČR.

V souvislosti s přijetím nového zákona o postgraduálním vzdělávání byly diskutovány i možnosti přidělení rezidentských míst kde je stav stále neprůhledný.