
klinická onkologie

5/2008

ROČNÍK / VOLUME 21

15. října 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
NOVÁK JIŘÍ, 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 LUDOVÍT, Trnava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLENER PAVEL, Praha
KOVAŘÍK JAN, Brno

KOZA IVAN, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MARDIAK Jozef, Bratislava
MELICHAR BOHUSLAV, Hr. Králové
ONDROUŠ 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

Matoušková M. Karcinom prostaty.....	280
---	-----

Přehled

Poprach A., Petránková K., Vyskočil J., Lakomý R., Němeček R., Kocák I., Kocáková I., Vyzula R. Kardiotoxicita léků používaných v onkologii.....	288
---	-----

Vlčková I., Pavelková K., Kepák T., Pilát M., Bajčiová V., Mazánek P., Štěrba J., Jelínek M. Změny v oblasti neurokognitivních funkcí v důsledku léčby nádorových onemocnění dětí a dospívajících	294
--	-----

Původní práce

Petránková K., Nenutil R., Grell P., Fabian P., Zichová I., Svoboda M., Palácová M., Vyzula R. Faktory predikující selhání adjuvantní hormonoterapie u karcinomu prsu, studované na souboru pacientek léčených tamoxifenem	303
---	-----

Sdělení

Molnářová A. Rekanalizácia pažeráka pri pokročilom ezofageálnom karcinóme.....	309
---	-----

Onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 23. září 2008 ve FTN Praha	314
---	-----

Invited article

Matoušková M. Prostate cancer	280
--	-----

Review

Poprach A., Petránková K., Vyskočil J., Lakomý R., Němeček R., Kocák I., Kocáková I., Vyzula R. Cardiotoxicity of drugs used in oncology.....	288
--	-----

Vlčková I., Pavelková K., Kepák T., Pilát M., Bajčiová V., Mazánek P., Štěrba J., Jelínek M. The changes in neurocognitive functions as result of cancer treatment in children and adolescents.....	294
--	-----

Original publications

Petránková K., Nenutil R., Grell P., Fabian P., Zichová I., Svoboda M., Palácová M., Vyzula R. Factors predicting failure of adjuvant hormone therapy of breast carcinoma. A study in Tamoxifen treated patients	303
---	-----

Communication

Molnářová A. Advanced esophageal carcinoma recanalization	309
--	-----

Oncological associations	314
---------------------------------------	-----

ÚVODNÍK

Vážení čtenáři,

Vážení řešitelé tuzemských grantových projektů,

rada pro výzkum a vývoj, která je poradním orgánem vlády České republiky, vedena snahou o zavedení objektivního a kvalifikovaného hodnocení výsledků výzkumu a vývoje, vytvořila seznam recenzovaných periodik vydávaných v České republice, kterým není přidělen tzv. Impact Factor, nicméně splňují požadavky na vydávání původních vědeckých a odborných prací, včetně podmínky recenzování jednotlivých prací nezávislými oponenty. Evaluační proces, který probíhal v průběhu první poloviny roku 2008, byl zakončen 20. června 2008 vydáním výše uvedeného seznamu recenzovaných periodik, které bude Rada vlády pro výzkum a rozvoj akceptovat při hodnocení těchto výsledků výzkumu a vývoje podporovaného z veřejných prostředků, které jsou vykazovány jako články v odborném periodiku. Časopis Klinická onkologie splnil požadované podmínky a byl Radou pro výzkum a vývoj akceptován jako časopis, jehož články budou uznávány při hodnocení výsledků grantových projektů. Na základě výše uvedeného seznamu můžeme konstatovat, že časopis Klinická onkologie je mezi ostatními akceptovanými časopisy vydávanými v České republice jediným se specializací na oblast klinické a experimentální onkologie, ve kterém můžete publikovat výsledky Vaší práce pouze v českém jazyce.

Vážení čtenáři, dosažený úspěch nás těší, odráží dobrou úroveň časopisu Klinická onkologie i naši snahu o její stále zvyšování. Připomínáme, že podrobné informace o časopisu, včetně instrukcí pro autory publikací, které přijímáme do recenzního řízení, naleznete na internetových stránkách časopisu Klinická onkologie (http://www.linkos.cz/vzdelavani/klin_onko.php) nebo Vám je na vyžádání zašleme.

**za redakci časopisu
MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.**

KARCINOM PROSTATY

PROSTATE CANCER

MICHAELA MATOUŠKOVÁ

UROCENTRUM PRAHA

Souhrn

Zhoubné nádory (ZN) prostaty se incidencí v ČR posunuly na 1. místo ve výskytu ZN mužské populace. Karcinom prostaty má zvláštní chování mezi solidními nádory. Převážná část nádorů, alespoň přechodnou dobu, je citlivá vůči hormonální léčbě. Po zavedení nádorových markerů (PSA) do diagnostického procesu dochází postupně k posunu stadií směrem k lokalizovaným formám onemocnění. Lokalizované formy onemocnění jsou potenciálně kurabilní, s pokročilostí lokálního nálezu se možnost vyléčení snižuje, ale i generalizovaná stadia lze na poměrně dlouhou dobu stabilizovat. Cílem léčby hormonálně independentních forem onemocnění je zachování uspokojivé kvality života a u nemocných s nevelkým rozsahem onemocnění i prodloužené přežití.

Klíčová slova: karcinom prostaty, prostatický specifický antigen, časný záchyt, antitumorózní látky hormonální, bisfosfonáty.

Abstract

Malignant prostate tumors rank with its incidence among the most frequent tumors in man in Czech Republic. Adenocarcinoma of the prostate due to its unusual behavior occupy especial position among solid tumors. Large group of these tumors are at least initially sensitive to hormonal therapy. After the introduction of PSA in the diagnostic methods we can gradually see shift of the new cases of prostate cancer to the localised stage. Those are relatively curable. Movement to less localized stage diminishes the chance of recovery, but even the metastatic adenocarcinoma can be stabilised at least for some time. The aim of therapy of hormonal refractory cancer is to maintain good quality of life and in some prolongation of survival.

Key words: prostatic cancer, early diagnosis, prostate-specific antigen, hormonal antineoplastic agents, bisphosphonates.

Zhoubné nádory prostaty na pomyslném žebříčku mužských malignit postoupily na první místo před nádory plic a kolorekta. V Evropě zaznamenáme ročně přibližně 2.6 milionů nových onemocnění a ZN prostaty tak v Evropě představují asi 11% malignit zjištěných v mužské populaci. Výrazný nárůst počtu nově zachycených onemocnění závisí s uvedením prostatického specifického antigenu (PSA) do klinické praxe. Zavedením PSA testu se prudce zvýšil záchyt časných fází onemocnění. Obvyklým nálezem do doby klinického využití PSA byl karcinom přestupující přes pouzdro prostaty, deformující žlázu, nebo generalizované onemocnění. Biologické chování karcinomu prostaty je odlišné od ostatních solidních tumorů. V autopsiích nacházíme ložiska karcinomu prostaty (CaP) u 60letých mužů až 80%, u 80letých téměř ve 100%. Mortalita na CaP je významně nižší, velké procento karcinomů je latentních, nevykazujících maligní aktivitu. Část z těchto karcinomů zjistíme náhodně při operačním řešení infravezikální obstrukce, způsobené benigní hyperplázií prostaty (incidentální karcinom).

Výskyt CaP vzrůstá s věkem, do 40 let je raritní, málo častý je do 50 let a po šedesátce incidence prudce vzrůstá. Hereditární výskyt posouvá incidenci o dekádu níže, tedy od 40 roku a výše. Autozomálně dominantní závislost je dávana do souvislosti se změnou exprese tumor supresorových genů (např. TrKA, PTEN, MXI1, CD44, p53 a další). Při symptomatickém průběhu u otce lze očekávat 3x vyšší riziko u syna, u dvou příbuzných 7x. Dále je výskyt CaP

rasově odlišný. Nejvíce je postižena černošská populace ve Spojených státech, směrem na východ incidence klesá (obr. 1). Ze zevních vlivů se uplatňují dietní návyky a výživa, v kancerogenezi CaP předpokládáme jejich vliv mezi 30 až 40%. Tím jsou také vysvětlovány velké regionální rozdíly ve výskytu karcinomu žlázy. Asie a Japonsko jsou oblasti s převahou rostlinné stravy, která může hrát významnou roli v prevenci kancerogeneze, ale také ve výskytu jiných chorob (kardiovaskulárních a osteoporózy). Naopak negativní vliv má tzv. západní styl života, kde ve stravě převládají živočišné tuky, bílkoviny, cholesterol a cukry (západní dieta). Přepálené tuky obsahují benzopyreny, které patří mezi kancerogeny.

V chemoprevenci CaP, i když definitivní studie ještě nejsou ukončeny, bývá zmiňován dutasterid, inhibitor obou typů 5 α reduktázy.

Etiopatogeneze

Karcinom prostaty se odlišuje od ostatních solidních nádorů svým pomalým růstem, jeho doubling time je dlouhý. Další odlišností je jeho vnímavost vůči hormonální manipulaci. Základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron, tedy androgen produkovaný Leydigovými buňkami varlete. Produkce testosteronu je řízena hypotalamo-hypofyzárně-testikulární osou prostřednictvím LHRH a následně luteotropním hormonem. Na úrovni prostatické buňky je testosteron konvertován 5 α -reduktázou na účinný dihydrotestosteron (DHT). En-

zym 5 α -reduktáza existuje ve dvou izomerech I a II. Ve vysoké koncentraci v prostatě, kůži a tukové tkáni se vyskytuje izomer II. DHT se váže na specifické androgenní receptory a iniciuje kaskádu dějů na jejímž konci dochází k replikaci prostatické buňky.

Histologická skladba epitelu prostaty

Prostatický epitel je tvořen dvěma základními, morfolo- gicky odlišnými typy buněk, a to buňkami bazálními a luminálními. Buňky bazální tvoří bazální vrstvu (basal compartment). Mají vlastnosti kmenových buněk, jsou kubické, mají nízkou až nedetekovatelnou hladinu androgen- ních receptorů a jsou tedy nezávislé na stimulačním vlivu androgenů. Vysoké, cylindrické buňky s exokrinní schop- ností jsou buňky luminální, které tvoří endoluminální vrst- vu (luminal compartment). Přežití a činnost luminálních buněk je závislá na androgenech. Do lumina žlázek pak produkují prostatický specifický antigen (PSA), kyselou prostatickou fosfatázu (PAP) a další látky. Imunohisto- chemicky byly dále detekovány buňky intermediální (pře- chodné formy od bazálních k luminálním buňkám) a buň- ky neuroendokrinní. Neuroendokrinní buňky jsou disperz- ně uloženy v epitelu, vylučují neuropeptidy synaptofyzín a chromotogranin A a parakrinně ovlivňují proliferaci sousedních buněk. Diferenciace buněk prostatického epi- telu začíná asymetrickým dělením bazální buňky (Issack a Coffey), kdy vzniká nová kmenová buňka a progenitor, tedy buňka dále vyžívající. Po několika cyklech se vydi- ferencuje luminální nebo neuroendokrinní buňka, jež po několika dalších cyklech programově zaniká (apoptó- za) [10]. Identifikace a lokalizace jednotlivých buněčných typů byla vysledována specifickým barvením keratinu (K), vyskytujícího v řadě typů K8, K18, K5, K14 a v různých koncentracích. Keratin jako vláknitý protein tvoří součást cytoskeletu buňky. Poměrem mezi apoptózou a proliferací je dána homeostáza buněk prostatického epitelu. Důsled- kem poruchy homeostázy glandulárního epitelu prostatické buňky jsou atrofické změny dvojího typu: plošné (typicky navozené androgenní deprivací), využívané terapeuticky v léčbě CaP a ložiskové (nezávislé na androgenní supresi), nazývaná jako proliferativní zánětlivou atrofii (PIA). PIA má shodnou lokalizaci jako proliferativní intraepiteliální neoplázie (PIN), tyto buňky jsou prekurzorem karcinomu. PIN je prekancerózou, pravděpodobně předchází vznik karcinomu o 15 – 20 let. Průkaz přítomnosti moderními biotechnologiemi může v budoucnosti přesunout terapeu- tické zásahy již cílené na PIN.

Mitogenní proces je na základě současných znalostí řízen AR signální cestou a signální transdukční cestou, zvanou fosforylační kaskáda. Rovnovážený stav mezi oběma sig- nálními cestami je nezbytný pro náležitou androgenní od- pověď normální i nádorové epiteliální prostatické buňky. Dnešní představa kaskád v dějů vedoucích k proteosyntéze je následující: Komplex DHT-AR vytvořený v jádře pro- chází konformačními změnami, při kterých je odkryta va- zebná DNA doména se dvěma zinkovými vazebnými mís- ty. Poté dimerizaci vznikají dva stejné DHT-AR komplexy, jež se navzájem na odpovídající sekvenci nukleotidů genomu označovanou jako HRE (hormon responsive element). Na genomu jsou i další sekvence zajišťující vazebnou odpo-

věď na receptory progesteronů a glukokortikoidů a jiné, zprostředkávající odpověď na receptory estrogenů reti- noidů a vitamínu D3. Na interakci se účastní transkripč- ní faktory (TFs). DHT jako důležitý mitogenní faktor proliferace epitelu však nestimuluje přímo růst bazálních buněk. Stromální buňky mají také AR receptory a po sti- mulaci DHT reagují parakrinní sekrecí GFs. Bazální buň- ka tak odpovídá prostřednictvím specifických receptorů na signály řady peptidových růstových faktorů, jako jsou epidermální růstový faktor (EGF), keratinocytový růstový faktor (KGF) insulin-like growth factors (IGF- I, IGF-II), fibroblastové růstové faktory (FGFs) a transformující rů- stové faktory a a b (TGF-a, TGF-b). Zevní faktory, steroid- ní hormony - androgeny, estrogeny a glukokortikoidy jsou transportovány k cílové buňce, kde ovlivňují produkci a biologickou aktivitu faktorů vnitřních, představovaných faktory regulace růstu. Ty působí různou cestou: parakrin- ní - na jiné sousední buňky, autokrinní - na buňku jejímž jsou produktem a intrakrinní - uvnitř buňky, kde vznikly. Buněčná homeostáza je udržována rovnováhou mezi růst stimulačními faktory (EGF, KGF, IGF I/II a FGF) a pepti- dy indukujícími apoptózu (TGF-b). Avšak účastní se ještě řada dalších regulujících proteinů kódovaných růstovými supresorovými geny jako je např. p53. Mitogenní signály jsou iniciovány růstovými faktory vzájemnými se na externí doménu buněčného membránového receptoru. Přes mem- bránové receptory proteinové tyrosinkinázy (TK), jako je např. HER-2/neu, je pak na intracelulární doméně recep- toru spouštěna kaskáda dějů aktivujících protoonkogeny a genovou transkripci. Tak jsou spouštěny geny kódující proteiny Fos, Jun a Myc, jež se přímo účastní na procesu růstu. Tato signální transdukční cesta je také nazývána fos- forylační kaskáda.

Předpokládá se, že AR signální cesta je alespoň na základ- ní úrovni aktivní i při chybění DHT, a to formou nezávis- lou na ligandech. Pak může maximální androgenní bloká- da eliminovat vliv DHT na nádorový růst, ale nedokáže snížit úroveň androgenních receptorů. Bazální buňky se stimulací růstovými faktory (GF) dále dělí. Receptory GF byly detekovány i v neuroendokrinních a intermediálních buňkách zdravé i nádorové tkáně prostaty. Propojením aktivní AR signální cesty s dalšími kaskádami (např. GF) je na molekulární úrovni vysvětlována nádorová progresse androgen independentních linií.

Biologickou variantou CaP, která může progredovat smě- rem neuroendokrinní diferenciace jako karcinoid nebo karcinomy z malých buněk (SCPC). Androgenní ablace u tohoto typu nádoru je neúčinná. SCPC mají agresivní průběh, nízké PSA a rychle metastázuje. Nezřídka bývají chybně diagnostikovány jako málo diferencované adeno- karcinomy. Ačkoliv se jejich výskyt pohybuje mezi 1 – 2%, příčinou úmrtí na CaP jsou až v 10%.

Diagnostika CaP

Diagnostika ZN prostaty se opírá o digitální rektální vy- šetření (DRE), stanovení hladiny PSA a popř. transrektál- ní ultrasonografií prostaty.

V roce 1979 byl Wangem detekován prostatický specifický antigen (PSA). Od 80 let 20. století, kdy byl uveden do klini- cké praxe, zaznamenal tento nádorový marker význačně

postavení v urologické onkologii. Marker, který má absolutní postavení při sledování nemocných s karcinomem prostaty, se postupně dostává jako významný pomocník i při diagnostice onemocnění. Problémem je jeho nízká specifika při hladinách PSA v „šedé zóně“, tedy hodnotách 4 - 10 ng/ml.

Prostatický specifický antigen (PSA) je humánní kalikrein 3 (hK3), glykoprotein o molekulové hmotnosti 33kD a aktivitou neutrální serinové proteázy. Fyziologickou funkcí PSA je likvefakce spermatu. V séru je obsažen ve dvou formách volný nebo vázaný na $\alpha 1$ -antichymotrypsin nebo $\alpha 2$ -makroglobulin. Laboratorně prokážeme volný PSA (5 - 10%) a komplex s $\alpha 1$ -antichymotrypsinem (50 - 90% stanovitelného PSA). Nejvyšší koncentrace PSA dosahuje v lumen acinů. Do séra přechází po překonání bariéry mezi lumen prostatických buněk a kapilární krví na úrovni bazální membrány. Zvýšení sérové hladiny PSA zjistíme i při benigním onemocnění prostaty, jako je benigní hyperplazie prostaty s velkou převahou žlazové složky, ale i při zánětech prostaty, po urologickém instrumentálním vyšetření, např. cystoskopie. Naopak farmaky, která ovlivňují aktivitu 5 α -reduktázy (dutasterid, finasterid), navodíme uměle snížení hladin PSA až o 50%, hladina volného PSA (fPSA) se nemění.

Fyziologická hladina PSA nevylučuje možnou přítomnost karcinomu prostaty (tab. 1). Ze zkušeností ze světa i od nás však zavedení PSA do běžné klinické praxe vede k posunu stadií ve prospěch lokalizovaných a lokálně pokročilých forem onemocnění, především u časné diagnostiky CaP.

V časné diagnostice ZN prostaty se uplatní PSA u mužů od 50 let, resp. od 40 let při familiárním výskytu, do zhruba 70 let věku. Ale v diagnostice CaP obecně a dalším rozhodování o léčbě je iniciační hladina PSA (iPSA) stěžejní. Abychom co nejvíce využili možnosti PSA a eliminovali limity metody zavádíme do klinické praxe další ukazatele, jako je závislost PSA na věku (tab. 2), sledování PSAD (denzity PSA), PSAV (velocity PSA) a při sledování CaP i PSADT, tedy doubling time PSA a vyšetřování specifického PSA (sPSA) u nemocných po radikální chirurgické léčbě.

PSA [ng/ml]	pozitivní prediktivní hodnota pro CaP
0 - 1	2.8 - 5 %
1 - 2.5	10.5 - 14 %
2.5 - 4	22 - 30 %
4 - 10	41 %
> 10	69 %

věk [roky]	PSA [ng/ml]
40 - 49	< 2.5
50 - 59	< 3.5
60 - 69	< 4.5
70 - 79	< 6.5

Před uvedením do klinické praxe je RT-PCR test (polymérazová řetězová reakce s použitím reverzibilní transkriptázy) pro stanovení PSA pozitivních buněk z periferní krve. Dalším markerem, který může zlepšit diagnostiku a rozhodování o event. rebiopsii prostaty je PCA3 test (the Prostate Cancer Gene 3). V odlišení stadií byl mohl v budoucnosti přispět EPCA-2. PSA je ideálním markerem pro sledování léčebné odpovědi a při sledování pacientů, je však zatížen chybou při diagnostice. Jakákoliv hladina PSA však nesmí

být důvodem k vynechání rektálního vyšetření s ověřením palpačního nálezu na prostatě.

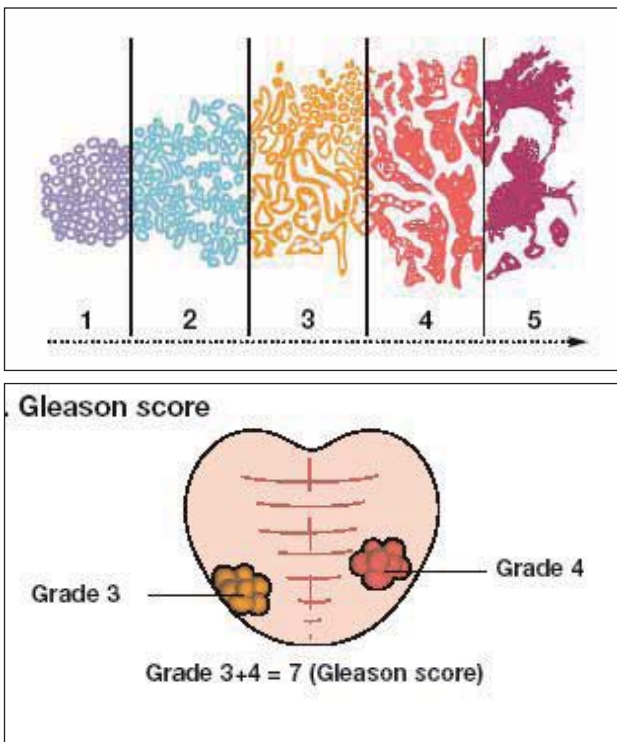
Digitální rektální vyšetření je součástí standardního klinického vyšetření, které může vést k podezření na CaP, ale i tumorů rekta. Výtěžnost vyšetření však v rukou praktických lékařů není vysoká. Diskrétní nálezy není schopni odlišit ani specialista. Endovesikální růst prostaty neumožňuje ani hodnocení velikosti žlázy. Pro pokročilý karcinom je charakteristická tuhá až kamenná konzistence žlázy, prostata může být neohraničená, někdy hmatáme jen tuhou hrbolatou plotnu.

Ultrasonografie postupně z velké části nahradila rentgenová vyšetření. Zpřesňuje a zrychluje morfologickou a topografickou diagnostiku. Pro diagnostiku časných forem onemocnění je přínosem použití transrektální sondy o frekvenci 7.5 MHz, tzv. transrektální ultrasonografie (TRUS). Použití TRUS umožňuje posoudit strukturu žlázy, ohraničení od okolních tkání a stav semenných váčků. Asi 70% karcinomů prostaty je při použití TRUS hypoechogenních, ostatní jsou isoechogenní a vzácně pak hyperechogenní. Ke zpřesnění hodnocení ultrasonografických nálezů používáme vyšetření s hodnocením trojrozměrného obrazu 3D, využití dopplerovského vyšetření s posouzením cévních změn a event. s doplněním kontrastní látky. Hlavním přínosem TRUS je přehledné zobrazení žlázy s přesnějším vedením biopsie v časné diagnostice CaP. Stejně důležité pak je transrektální vyšetření při intersticiální aplikaci zářiče v radioterapii CaP.

Histologické ověření CaP je nezbytné pro stanovení diagnózy. Kromě karcinomů, které náhodně zachytíme při invazivní léčbě benigní hyperplazie prostaty (prostatektomie transvesikální nebo transuretrální), je nejčastější cestou k ověření diagnózy biopsie prostaty. Obvyklou cestou je transrektální přístup, méně pak transperineální. K odběru se používají speciální tru-cut jehly manuálně nebo mechanicky ovládané (biopsy-gun). V časné diagnostice je obvykle prováděna biopsie pod kontrolou endorektální sondy, u pokročilých nálezů je možné postupovat s digitální kontrolou. Především biopsie s použitím biopsy gunu je nepříliš bolestivé vyšetření, obvykle prováděné ambulantně. Standardem je odběr 6 vzorků vějířovitě z periferní zóny (sextantová biopsie). Pro zvýšení výtěžnosti bývá přidán i odběr z tranzitorní zóny prostaty. Výtěžnost, ale i cenu a množství nežádoucích komplikací, přináší multiplikovaná biopsie s odběrem minimálně 18 vzorků.

Přes pečlivou a mnohostrannou diagnostiku se nedaří vždy prokázat tumor a odhaduje se, že provádíme asi 20% biopsií neindikovaných a asi v 10% přítomný karcinom nezachytíme. Ke staginovému vyšetření patří kromě iPSA posouzení stavu uzlin, ultrasonografie parenchymových orgánů, nález na rentgenovém snímku plic a scintigrafie skeletu.

Histologická verifikace a klasifikace CaP je zásadní pro terapeutickou rozvahu. K hodnocení histopatologického gradu spíše využíváme hodnocení anaplastických změn 1 - 5 (Gleason grade) v typických dvou vzorcích - Gleason skóre (obr. 1). V hodnocení histopatologických nálezů jsou nyní na většině pracovišť používány výstupy konsenzu patologů, kteří se zabývají uroonkologickou problematikou z roku 2005. Tato koncepce umožňuje vytypovat nejrizikovější skupiny pacientů a individualizovat pro ně časnou a agresivní léčbu.



Obrázek 1: Gleason grade, Gleason score.

Skrínink CaP

Do popředí zájmu se v problematice CaP dostává otázka aktivního vyhledávání onemocnění a plošného skríninku v populaci.

Vysoké procento CaP verifikovaných autopsiemi u mužů nad 65 let (až 80%) svědčí proto, že většina karcinomů je latentních, neagresivních, saprofytických vegetujících ve tkáni prostaty vedle zdravé tkáně. Histologická verifikace karcinomu neumožňuje odhadnout maligní biologický potenciál onemocnění. Je tedy nepochybné, že část karcinomů, léčených radikální prostatektomií nebo ozářením, by pro svého nositele nemusela znamenat žádné ohrožení. Naopak obě léčebné modalitty znamenají výrazný negativní zásah do kvality života nemocných, fyzický i psychický. Absence metodiky ke stanovení agresivity karcinomu je jednou z příčin rozdílných názorů na zavedení skríninku, ale i výběr léčebných metod. Je také na místě otázka, zda lékař má medicínsky, a snad i legislativně, dostatečné oprávnění provést agresivní bioptické vyšetření s možnou diagnózou malignity, jejíž závažnost pro pacienta neumí jednoznačně posoudit, a tudíž i výběr léčby může být neadekvátní (overtreatment). Přes tyto výhrady však nepochybně včasný záchyt karcinomu snížil progresi onemocnění do vyšších stadií a mortalitu. Výsledky skríninkových studií z vyspělých zemí mají zatím nejednotné výstupy.

Léčba CaP

Volba léčebného postupu vychází ze stadia onemocnění, možných rizikových faktorů karcinomu (GS > 7, perineurální šíření, iPSA > 10, resp. 20 ng/ml), předpokládaného

biologického chování nádoru, biologického stavu a preference řádně poučeného pacienta.

Klinické stadium I a II, tedy lokalizovaný karcinom prostaty, nabízí nemocným několik léčebných modalit, od metody pečlivého sledování (watchful waiting), až po kurativní radikální prostatektomií či radikální radioterapii. Volba do značné míry závisí na preferenci poučeného pacienta. Orientačně však platí, že pro nemocné s nízkým nádorovým grade a Gleasonovým skóre ve vyšším věku preferujeme watchful waiting, pro mladší nemocné s dlouhou předpokládanou dobou života bývá metodou volby radikální prostatektomie, pro ostatní radioterapie samostatně či s konkomitantním podáváním hormonální terapie. S přechodem ke III stadiu, kdy nádor přechází přes pouzdro prostaty, přestává být nádor kurabilní a léčba i přes možnou radikalitu je pouze léčbou paliativní.

Chirurgická léčba

Radikální prostatektomie je kurativním výkonem pro pacienty v dobrém biologickém stavu a minimálně 10letým předpokládaným přežitím. Při operaci je odstraněna prostata se semennými váčky. Nejčastějším operačním přístupem je retropubický (RRP), v necelých 5 % volí chirurg přístup transperineální. Součástí výkonu je pánevní lymfadenektomie v různém rozsahu, některá pracoviště při PSA < 10 ng/ml lymfadenektomii neprovádějí vůbec. Až u 70 % operovaných nacházíme po výkonu erektilní dysfunkci, u necelých 10 % inkontinenci moče. Operačním výkonem významně ovlivníme kvalitu života pacienta, i jeho partnerských vztahů. Tato skutečnost v posledních letech vystupuje do popředí při indikacích k RRP a v literatuře je možné sledovat jistou opatrnost proti letům minulým.

I při radikálních chirurgických výkonech se začínají uplatňovat minimálně invazivní operační techniky, ať už laparoskopické nebo robotické.

Po výkonu bychom měli dosáhnout PSA nadir, který se pohybuje na neměřitelných hodnotách, při sledování PSADT jsou akceptovatelné dlouhodobě hodnoty kolem 0.2 ng/ml. Pooperační vzestup PSA se zdvojením po 18 měsících a déle ukazuje na nádor málo aktivní, zatímco zdvojení do 6 měsíců je nepříznivým signálem recidivy. U těchto pacientů je na místě časná adjuvantní léčba.

U pacientů s pokročilými formami onemocnění a symptomy dolních močových cest je vhodné provedení dezobstrukčního výkonu, nejčastěji transuretrální resekcce prostaty.

V rámci hormonální léčby pokročilých onemocnění je chirurgickou léčbou orchiektomie s odstraněním funkční tkáně varlat a následným poklesem testosteronu pod 0.7 nmol/l, tedy chirurgická kastrace. Řadu let byla orchiektomie standardem léčby a zůstává používanou metodou i nadále. Nicméně velká skupina nemocných není psychicky schopna trvalý, mutilující výkon přijmout. Jednoznačnou indikací k chirurgické kastraci je hrozící mišňní léze, dále pak nemocní, kteří nemohou nebo nejsou schopni na léčbě spolupracovat. U ostatních můžeme s přihlédnutím na kvalitu života zvolit jinou endokrinní manipulaci. Avšak i v USA se ozývají hlasy o nákladnosti léčby.

Radiační léčba

Při zevním ozáření konvenční technikou je na žlázu aplikováno 60 – 77 Gy. Technickým problémem radioterapie je cílené zaměření na žlázu a maximální ozáření nádoru při minimální radiační zátěži okolí. Zpřesnění cílového objemu s omezením toxicity pro okolní tkáň dosáhne trojrozměrná konformní radioterapie 3D-CRT. Technicky ještě přesnější je použití IMRT. Dávka na žlázu bez zvýšení toxicity pak dosáhne až 82 Gy. Asi 40 % pacientů po radioterapii je postiženo erektilní dysfunkcí, srovnatelný s chirurgickou léčbou je výskyt inkontinence. U nemocných pak pozorujeme různý stupeň GIT a urogenitální toxicity. Léčebné výsledky měřené hladinou PSA jsou příznivější u 3D-CRT ve srovnání s konvenční radioterapií. U nádorů lokálně pokročilých jsou lepší výsledky konvenční technikou. Nadir PSA po radikální radioterapii je opakovaně diskutován, obvykle bývá udávána hladina < 1.5 ng/ml.

V posledních letech je používána aplikace radioaktivních zrn ¹³⁵I, ¹⁰³Pd nebo ¹⁹²Ir transperineálně do žlázy, tedy brachyterapie. Aplikace může být trvalá (intersticiální brachyterapie) nebo použita jako dočasná v rámci režimu se zevním zářením. Intersticiální brachyterapie není v ČR dostupná, režimy s dočasným zářením jsou na několika pracovištích radiační onkologie aplikovány. Nízká energie fotonů ¹³⁵I a ¹⁰³Pd umožňuje vysokou radiační dávku (i přes 140Gy) při relativním ušetření okolních struktur. Jsou však zmiňovány značné vedlejší nežádoucí účinky, jako u radioterapie klasické. Problémem zůstává optimální rozložení zrn ve žláze, což stávající techniky na potřebné úrovni neumožňují. Zrna se mohou po proniknutí do cévních splavů dostat do vzdálených míst (plicní parenchym). Výskyt píštělí mezi okolními tkáněmi se podle zahraničních prací pohybuje kolem 10 %.

Zlepšení přežití u pacientů s pokročilými i lokalizovanými formami CaP navodí konkomitantní režimy se současným podáváním hormonální léčby. Konkomitantní režim radiační a hormonální suprese vychází z předpokladu down stagingu při podání neoadjuvantní endokrinní léčby s redukcí ozařovaného objemu a zlepšením citlivosti buněk k radiační. Navíc pak může eradikovat mikrometastázy při dalším adjuvantním podávání. Obvykle je podávána pacientům s vyšším rizikem a u pacientů s lokálně pokročilým nádorem T3, T4. U pacientů se středně rizikovými karcinomy je hormonální léčba aplikována po dobu 6 - 9 měsíců, u pacientů s vysokým rizikem je léčba 3letá a delší.

Pacientům s generalizovaným onemocněním a algickým syndromem přináší úlevu paliativní radioterapie cílená na postižená bolestivá místa.

Hormonální léčba

Hormonální léčba je základní léčebnou modalitou pro nemocné s pokročilým a generalizovaným onemocněním. Jejím principem je blokování nebo eliminace androgenů. Zablokování androgenních signálů navozuje apoptózu androgen dependentních buněk. Vliv kastrace na disseminované onemocnění popsali Huggins a Hodges [2] ve 40 letech minulého století. Jejich objev znamenal začátek hormonální léčby a byl oceněn Nobelovou cenou.

Více než 80 % CaP je v době diagnózy vnímavých vůči hormonální manipulaci. U generalizovaného onemocnění

se trvání léčebné odpovědi pohybuje mezi 12 - 18 měsíci, průměrné přežití relapsu onemocnění má medián 6 – 12 měsíců.

Hormonální suprese navodíme chirurgicky (orchiektomie) nebo farmakologicky podáním LHRH analog, LHRH antagonistů, antiandrogeny nebo estrogeny. LHRH antagonisté a estrogeny nejsou u nás k dispozici.

S chirurgickou kastrací jsou efektem srovnatelná LHRH analoga. Roku 1971 byly chemicky systetizovány Andrew Schellym. Podání LHRH analog navodí reverzibilní medikamentózní kastraci. Mechanismus účinku je dán „down regulací“ po předchozí hyperstimulaci hypofýzy. Důsledkem je pokles produkce LH a testosteronu. Iničiální vzestup hladin LH a testosteronu trvá 1 – 3 týdny, ke kastracím hodnotám klesá 2- 4 týdny. Podání v monoterapii nemocným s generalizovaným onemocněním se vzestupem hladin testosteronu dochází k „flare up“ fenomenu se zhoršením klinických obtíží a vzestupem markerů. K prevenci návalů u těchto nemocných bývá v úvodu přidáván antiandrogen. K dispozici jsou přípravky: goserelin (Zoladex 3.6 a 10.8 mg), leuprorelin, buserelin a triptorelin. Nově byl připraven LHRH analog II. generace – leuprorelin Eligard®. Jednotlivé přípravky s různou mírou dosahují kastracím hodnot PSA a udržují je bezpečně v určeném rozmezí po dobu stanovenou výrobcem. Optimální hladina testosteronu navozená LHRH analogy je nižší než 0.7 nmol/l, po vysazení analog se hladina zvolna zvyšuje. V průběhu léčby LHRH analogy může docházet k tzv. miniflare up fenomenu (tzn. kolísání hladin testosteronu v závislosti na aplikaci farmaka).

Kompetitivní vazbou k androgenním receptorům se na úrovni prostaty vážou antiandrogeny. Rozlišujeme dva typy antiandrogenů, a to steroidní, jejichž jediným zástupcem je cyproteronacetát (CPA) a nesteroidní, tzv. čisté. Cyproteronacetát (Androcur) působí na prostatickou tkáň inhibicí vazby 5 α -dihydrotestosteronu na jeho cytosolový receptor. Působí dvojitým mechanismem účinku. Antigonadotropní efekt inhibicí LH a antiandrogenní efekt blokováním aktivity C21-19 desmolázy umožňují bezpečné podávání v monoterapii při HD (high dose) podávání 300 mg denně, nebo u kombinované terapie v rámci maximální androgenní blokády spolu s LHRH analogy nebo orchiektomií. Terapeuticky využíváme i schopnost tlumit návaly horka při léčbě LHRH analogy nebo po OE. K čistým antiandrogenům patří flutamid (Flucinom a generické přípravky), bicalutamid (Casodex), nilutamid (Anandron). Rozdíly v endokrinním profilu steroidních a nesteroidní antiandrogenů ukazuje tab. 3. Nepříjemnou gynekomastii, která provází nesteroidní antiandrogeny lze příznivě ovlivnit radiační mléčných žláz před zahájením léčby nebo podáváním tamoxifenu nebo jiných inhibitorů aromatázy. Změny v sexuální životě bývají pro část nemocných významně nepříznivým vedlejším efektem hormonální suprese. Výhodou monoterapie antiandrogeny je zachování potence a libida. V sexuální oblasti není významných rozdílů mezi použitím steroidních či nesteroidních antiandrogenů.

Další výhodou monoterapie antiandrogeny je předcházení symptomů z nedostatku antiandrogenů, jako je osteoporóza, anemie, obezita, deprese, poruchy kognitivních funkcí, svalová dystrofie, změny v profilu lipidů, gynekomastie

a další. Otázkou je zachování onkologické bezpečnosti léčby při podání čistých antiandrogenů. S výjimkou režimu biocalutamid 150 se zářením není žádný benefit pro přežití.

Tab. 3 Endokrinní profil antiandrogenů

	steroidní	nesteroidní
LH	↓	↑
testosteron	↓	↑
DHT	↓	↑
estradiol	↓	↑
Leydigovy buňky	atrofie	hypertrofie
prostata	atrofie	atrofie
gynekomastie	-	+

Zvýšení počtu nežádoucích účinků a zvýšení nákladů na léčbu přináší maximální androgenní blokáda (MAB). Jejím principem je blokování testikulárních i nadledvinových androgenů. První metaanalýza 5710 pacientů publikovaná v Lancetu (1995) dokládá, že přínos MAB je pro pouhých 3.6% pacientů, pozdější práce tyto závěry potvrzují. MAB není vhodnou léčbou první volby u pacientů s CaP, ve II. linii pak prolouhuje odpověď k hormonální léčbě o průměrně 6 měsíců. Fenomen vysazení antiandrogeny byl popsán při čistých antiandrogenech podávaných v MAB. Spočívá v klinickém i laboratorním zlepšení po vysazení antiandrogeny s průměrným trváním 5 měsíců.

Dalším možným režimem hormonální léčby je intermitentní androgenní suprese. Principem je přerušování kontinuální suprese androgenů s cílem zabránit vzniku a selekci androgen independentních klonů buněk. Prostředí dlouhodobě chudé na androgeny navozuje apoptózu diferencovaných nádorových buněk a hypersenzitivitu AR. Neovlivněny jsou buňky intermediální a neuroendokrinní, které expandují v androgen independentní populaci. Adaptací nádorových kmenových buněk dochází k selekci androgen nezávislých buněk. Doplnění androgenů po cyklu apoptotické regrese vede k regeneraci diferencovaných nádorových buněk se schopností nové hormonální odpovědi. V léčbě je možno využít jak LHRH analogy, tak i LH antiandrogeny. Cykly je možno opakovat několikrát po sobě, medián trvání prvního cyklu je 18 měsíců, další cykly se zkracují, při neúspěchu je možno konvertovat podávání na kontinuální. Indikací k léčbě jsou lokálně pokročilá onemocnění nebo generalizace do 4 kostních ložisek, selhání po radikální léčbě, konkomitantní režimy se zářením.

Inhibitory 5 α reduktázy snižují hladinu DHT. V současné době jsou součástí tzv. minimální androgenní blokády, kdy finasterid podáváme současně s antiandrogeny, obvykle flutamidem. Předpokládaným efektem je menší množství DHT, které je blokováno antiandrogenem. V zahraničí bývá režim používán při delším waiting listu před radikální chirurgickou léčbou.

Mezi odbornou veřejností je stále nedořešeným problémem, kdy zahájit hormonální léčbu, tedy zda časně, ihned po diagnóze, nebo jako odloženou při klinických obtížích pacienta. Existují četné argumenty pro obě eventuality, pro časnou léčbu existují snad pádnější. Nepochybně však rozhoduje i volba poučeného pacienta.

Selhání II. linie hormonální léčby je podle současného pohledu indikací k aplikaci chemoterapie. I zde je však nezbytné zvažovat, co pacientovi a v jakém stavu pacientovi přinese [3].

Lokalizovaný karcinom prostaty T1-2 N0 M0

Neoadjuvantní léčba před radikální chirurgickou léčbou nespĺnila očekávání sníženého počtu biochemických relapsů. V současné době je podávána omezeně.

Adjuvantní hormonální terapie, zahájená časně po chirurgické léčbě má za cíl eliminaci reziduální nemoci, jak místní, tak i mikrometastáz. Časná léčba LHRH analogem goserelinem nebo orchiektomií vede ke zlepšení bezpříznakového i celkového přežití. V rámci projektu EPC (Early prostate cancer) jsou referována stále nová data při podávání bicalutamidu 150, ke zlepšení přežití podávání přípravku nevede. Indikací k časně adjuvantní léčbě jsou rizikové faktory progresu – pT3, Gleasonovo skóre > 7, PSA > 10 ng/ml, časný doubling time PSA, event. výskyt perineurálního šíření a další.

Nejčastější indikací k zahájení hormonální léčby po radikální chirurgické léčbě je biochemické selhání – vzestup PSA. Biochemický relaps je podle současných názorů již hodnocen jako generalizované onemocnění. Při desetiletém sledování po RAPE jej prokážeme mezi 25 – 40% mužů. Medián do rozvoje metastáz u této skupiny dosahuje 8 let, do dalších 5 let pacient umírá. Pokud zahájíme hormonální supresi časně po biochemickém relapsu, pacienti dobře odpovídají na léčbu a významně až o 10 – 15 let prodlužujeme jejich život [9].

Radiační léčba spolu s hormonální supesí je u lokalizovaných nádorů vyhrazena pro nemocné s rizikovými faktory PSA > 10, GS > 7, event. extraprostatickým šířením. Proti monoterapii zářením zlepšuje pětileté přežití ze 78 na 88% [1, 7, 4].

Hormonálně independentní karcinom prostaty.

Přirozenou progresí onemocnění od lokalizovaného stadia přes stadium lokálně pokročilé a generalizované dochází k rozvoji hormonálně independentního karcinomu prostaty (HICaP). Pro HICaP charakteristické kontinuální zvyšování prostatického specifického antigenu (PSA) při kastročních hladinách testosteronu a adekvátní androgenní supresi. Medián přežití mužů s HICaP dosahuje 12 měsíců.

V klinickém obraze dominují algický syndrom při kostním postižení, anemie a zhoršený performance status. Skeletové komplikace při kostním postižení – patologické zlomeniny, komprese míšni a myelosuprese – významně ovlivní kvalitu života nemocných. Kostní postižení není plošně měřitelné, ostatní metastatické léze (lymfatické uzliny, parenchymové orgány, měkké tkáně a další) hodnotíme dvojdímní měřením. Předpokládaná doba přežití závisí na rozsahu postižení a symptomech onemocnění (tab. 4).

Tab. 4 Předpokládané přežití pacientů s HICaP

charakteristika onemocnění pacienta	předpokládané přežití [týdny]
pouze vzestup PSA, bez měřitelného onemocnění	52
↑ PSA, malý objem metastatického postižení, asymptomatický	41 – 52
↑ PSA, velký objem metastatického postižení, asymptomatický	10 – 28
↑ PSA, malý objem metastatického postižení, symptomatický	32 – 41
↑ PSA, velký objem metastatického postižení, symptomatický	10 – 28

Indikátorem léčebné odpovědi pro všechna stadia onemocnění je hladina prostatického specifického antigenu. Účinnost cytotoxické léčby dokládá pokles PSA, jako efektivní

je stanovena hranice poklesu o 50, resp. 75%. Doubling time PSA při cytotoxické léčbě je pomocným ukazatelem ovlivnění stabilizace onemocnění. Pokles PSA o méně než 50% a časná progresse PSA (krátký doubling time) jsou nepříznivými faktory.

Pacienti jsou léčeni multimodální léčbou, která závisí na jejich klinickém stavu, její součástí je léčba cytotoxická.

Chemoterapie

Z historického pohledu byla chemoterapie hodnocena jako neúčinná. Jednotlivá cytostatika nedosahovala odpovědi více než ve 30%. Zlomem v pohledu na chemoterapii CaP byla koncem 90let kombinace mitoxantronu s prednisone. Jako první z cytotoxických režimů vedla ke snížení bolesti a mírnému prodloužení přežití [11]. Významným pro další postup bylo zjištění nadměrné exprese bcl-2 až u 65% hormonálně independentních karcinomů. Další studie byly zaměřeny na proteiny regulující apoptózu, jako cílová místa léčby HICaP. Estramustin (inhibice mikrotubulů) a taxany (tlumí expresi bcl-2) [6] mají vysokou účinnost u hormonálně independentního karcinomu prostaty. Oproti monoterapii docetaxelem dosahuje kombinovaná léčba estramustinfostát (EMP) s docetaxelem vyšší odpovědi, avšak s nárůstem množství nežádoucích účinků, jako nevolnost, zvracení, metabolický rozvrat a tromboembolických komplikací, neovlivnitelných antikoagulační profylaxí. Režim docetaxelu s EMP vedl k významnému prodloužení přežití, prodloužení doby do progresse a zlepšení odpovědi, jak biochemické, tak i objektivní. Studie TAX 327 s 1006 pacienty má závěry obdobné [12]. Třítýdenní aplikace docetaxelu 75 mg/m² vychází jako optimální.

Recentní studie jsou zaměřeny na časnou adjuvantní léčbu pacientů s rizikovými faktory při radikální léčbě. RTOG-9902 porovnává hormonální léčbu s chemohormonální terapií (EMP, paclitaxel a etoposid) po zevní radiaci [5]. Vysoce rizikové pacienty po radikální prostatektomii sleduje ve dvou ramenech studie SWOG 9921, a to goserelin s bicalutamidem proti goserelinu s mitoxantronem. Studie AUO randomizuje rizikové pacienty po radikální prostatektomii do tří ramen se sledováním po dobu tří let. Srovnává hormonální léčbu v monoterapii a spolu s ibadronátem, posledním ramenem je hormonální léčba, ibadronát plus docetaxel.

Léčba kostního postižení při CaP

Cílovou tkání pro metastázy zhoubných nádorových onemocnění s rozdílnou prevalencí pro různé typy nádorů je skelet. Nejčastěji bývá postižena bohatě vaskularizovaná tkáň (především obratle, proximální části dlouhých kostí a lbi). Dalšími faktory kromě vaskularizace podílející se na vzniku kostního postižení jsou i mechanismy chemotaxe a speciální mikroprostředí („seed and soil“). Oba hormonálně dependentní karcinomy (tedy ZN prsu a prostaty) mají vysokou prevalenci, která se pohybuje mezi 35 – 85%. CaP je nejčastěji zdrojem osteoblastických metastáz, popř. metastáz smíšeného typu, pouze v několika procentech nacházíme osteolytické léze.

Přítomnost kostních metastáz provází algický syndrom s možnými skeletovými komplikacemi (kompresí míchy, patologické zlomeniny), hyperkalcémie a myelosuprese

při karcinomatóze dřeně. Počet kostních lézí při CaP koreluje s dobou přežití, menší počet metastáz < 4.6 dosahuje významně lepšího přežití, naopak patologická zlomenina je spojena s přežitím významně kratším.

Léčba kostního postižení u karcinomu prostaty je nejčastěji farmakologická, jen méně často intervenční. Kromě hormonální manipulace se v léčbě algického syndromu při kostní generalizaci uplatní aplikace radioizotopů (samarij, stroncium) a aplikace bisfosfonátů, obvykle v kombinaci s vitamínem D a kalcíem.

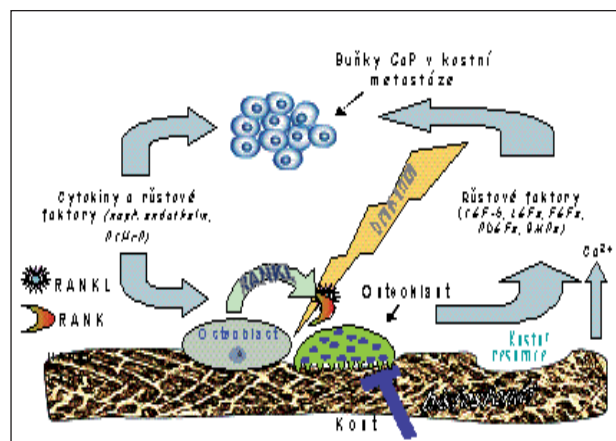
Z hlediska snížení počtu kostních komplikací musí být léčba dlouhodobá, musí se pohybovat v řádu měsíců až let. Proto je smysluplné nasazovat terapii bisfosfonáty nemocným s předpokládaným dlouhým přežitím. Tato logická nutnost z pohledu redukce kostních komplikací neplatí tehdy, pokud nasazujeme bisfosfonáty s předpokladem analgetické léčby a léčby hyperkalcémie. Pro léčbu kostního postižení v souvislosti s CaP je doporučeno podávání zoledronátu.

Saad [8] prokázal významný vliv zoledronátu u 643 nemocných s HICaP na snížení rizika rozvoje kostních komplikací o 36%, snížení rizika II. komplikace o 40% a prodloužení střední doby do výskytu kostní komplikace o > 5 měsíců. Analgetický efekt ve srovnání s placebem byl statisticky významný.

Indikace k nasazení terapie bisfosfonáty nemocným s karcinomem prostaty uvádí tab. 5.

scan skeletu negativní, hormonálně dependentní	NE
scan skeletu negativní, HICaP	možné*
scan skeletu pozitivní, hormonálně dependentní	možné*
scan skeletu pozitivní, HICaP	ANO

*omezení „P“ podle platné lékové vyhlášky



Obrázek 3: Bisfosfonáty v léčbě kostního postižení

Závěr

Časná stadia onemocnění mohou být příznivě ovlivněna různými modalitami, od sledování po kurativní radioterapii nebo chirurgickou léčbu. Pokročilá onemocnění nelze již vyléčit, ale systémová léčba může dlouhodobě onemocnění stabilizovat bez výrazného ovlivnění kvality života. Moderní trendy endokrinní léčby se soustředí na adjuvantní a konkomitantní režimy u pacientů s rizikovými faktory při radikální terapii lokalizovaných forem hormonálně dependentního karcinomu prostaty. Zařazení chemoterapie do armamentária léčby CaP na přelomu tisíciletí bylo

významným předělem. I nadále recentní klinické studie hledají možnosti chemoterapie u rizikových nemocných v časně adjuvanci. V neposlední řadě možnost ovlivnění kostních metastáz a oddálení rozvoje jejich komplikací

bisfosfonáty rozšiřuje možnosti péče o nemocné s pokročilým karcinomem prostaty. Cílem léčby pacientů s karcinomem prostaty je zachování uspokojivé kvality života, limitujícím faktorem zůstane cena této léčby.

Literatura

1. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubios JB, Mirimanoff RO: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002, 360, s. 103 – 108.
2. Huggins C, Hodges CV: The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941, 1, s. 293 - 297
3. Matoušková M, Fínek J: Management sledování a terapie hormonálně independentního karcinomu prostaty. Edukační sborník BOD, 2005, s. 213 – 4
4. Matoušková M, Hanuš M, Dušek P, Malinová B, Kindlová E: Concomitant regime of hormonal suppression and actinotherapy, an alternative therapeutic modality of prostate cancer. *The Aging Male*, 2004, 7, s. 95
5. Millikan RE, Brown M, Moomey B, Logothetis CJ: Preliminary results of a phase III trial of hormonal therapy vs. chemohormonal therapy as initial treatment for non-localized prostate cancer. *J. Urol.*, 2004, 171, s. 384 (1459).
6. Petrylac DP: Future directions in the treatment of androgen-independent prostate cancer. *Urology*, 65, 2005, suppl 6a, s. 8 - 12
7. Pilepich MV, Vinter, K., John, M.J. et al: Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio., Phys.*, 2001, 50, s. 1243 – 1252
8. Saad F, Schulman, C.C.: Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol*, 2004, 45, s. 26 – 34.
9. See WA: Adjuvant hormone therapy after radiation or surgery for localized and locally advanced prostate cancer. *Curr. Treat. Options Oncol*, 2003, 4, s. 351 – 62
10. Schalken JA: Apoptosis in the human prostate. *Drugs of today*, 2001, Suppl., 37, s. 23 – 26
11. Tannock IF, de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 1502 -1512
12. de Wit R.: Shifting paradigms in prostate cancer; docetaxel plus low-dose prednisone – finally an effective chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 2005, 41, 502 - 507

Korespondenční adresa:
Michaela Matoušková
Urocentrum Praha
Karlovo náměstí 3
120 00 Praha 2

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

KARDIOTOXICITA LÉKŮ POUŽÍVANÝCH V ONKOLOGII

CARDIOTOXICITY OF DRUGS USED IN ONCOLOGY

POPRACH A.¹, PETRÁKOVÁ K.¹, VYSKOČIL J.¹, LAKOMÝ R.¹, NĚMEČEK R.¹, KOCÁK I.¹, KOCÁKOVÁ I.¹, VYZULA R.¹

¹ KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn

Podávání cytostatik přináší řadu rizik, jedním z nich je i kardiotoxicita. V praxi se nejčastěji setkáváme se srdečním poškozením způsobeným antracykliny, cyklofosfamidem, taxány, fluorouracilem, trastuzumabem a řadou dalších protinádorových léčiv. Základní mechanismy kardiotoxického působení antracyklinů jsou do značné míry prozkoumané, přesto i u této skupiny zůstává řada neznámých patogenetických procesů vhodných k dalšímu výzkumu. I k diagnostice máme k dispozici řadu možností: laboratorní, rentgenové, radionuklidové a ultrazvukové. Hlavní metodou v diagnostice poškození srdce však zůstává echokardiografie a klinické vyšetření. Podání trastuzumabu taktéž představuje riziko vzniku kardiotoxicity, zdá se však, že jeho nežádoucí účinky jsou v tomto směru reverzibilní. Diagnostické možnosti jsou zatím stejné jako u antracyklinů. Pokud se při léčbě těmito léky zjistí poškození srdce, další postup se odvíjí dle příznaků a zjištěné ejekční frakce levé komory. Léčba srdeční dysfunkce se neliší od doporučených postupů v interním lékařství. V rámci podávání antracyklinů se uvádí řada kardioprotektivních preparátů, které mají zabránit poškození srdce, perspektivní je v tomto především dexarazoxan. Též liposomální formy doxorubicinu mají mít menší kardiotoxický účinek. Z ostatních cytostatik jsou kardiotoxická především následující cytostatika: tzv. biologická léčba (kromě již zmíněného trastuzumabu) cyklofosfamid, taxány a imunomodulační látky: interferon- α a interleukin-2. S kardiotoxicitou cytostatik je třeba vždy počítat, je závažným nežádoucím účinkem, který může v některých případech zkrátit dobu přežití více nežli samotné maligní onemocnění. Maximální úsilí by mělo být věnováno nejen diagnostice srdečního poškození, ale především jeho předcházení.

Klíčová slova: cytostatika, antracykliny, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, srdeční selhání, arytmie, kardiografie.

Summary

Administration of cytotoxic drugs is accompanied by many serious side effects, with cardiac toxicity as one of the most dangerous. In clinical practice anthracyclines are the best known chemotherapeutic agents linked to cardiotoxicity, however there are a number of other anti - cancer drugs (cyclophosphamide, taxans, trastuzumab, 5 - fluorouracil, immunomodulators etc) that may cause cardiac toxicity as well. Basic mechanism through which anthracyclines cause cardiac damage is recognized, though many pathogenetic ways of their toxicity still remain to be elucidated. Administration of trastuzumab is also clearly associated with cardiotoxicity, however, depression of left ventricular ejection fraction (LVEF) caused by this agent (unlike anthracyclines) seems to be fully reversible. For monitoring cardiotoxicity we use several methods - biochemical examination, use of X- ray, radionuclides or ultrasound. The most commonly used method to identify patients with heart damage is echocardiography with clinical examination. When a cardiac damage (mostly congestive heart failure with low LVEF) occurs, following treatment depends on clinical symptoms and LVEF. These patients are then treated according to common internal medicine recommendations. Several cardioprotective agents have been tested, among these dexarazoxane seems do show significant cardioprotective activity. Also liposomal encapsulation of anthracyclines may reduce heart damage, especially early cardiotoxicity.

Cardiotoxicity of cytostatic agents is a very serious side effect of anti - cancer therapy, which may affect survival more than the malignancy itself. Therefore a concentrated effort should be expended to prevent cardiac damage or at least to its early identification and prompt treatment.

Key words: cytostatics, anthracyclines, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, heart failure, arrhythmia, echocardiography.

U onkologicky nemocných pacientů dochází k poškození kardiiovaskulárního systému několika mechanismy: poruchou koagulace (nejčastěji hyperkoagulační stav), anémií (především chronických chorob a poztrátovou), exhaustací organismu (malnutrice, přidružená onemocnění), uvolňováním kardiodepresivních faktorů (různé cytokiny), maligní či paramaligní perikarditidou, přímým vlivem nádoru na srdce či vaskulární systém a v neposlední řadě léčbou maligního onemocnění: chemoterapií a radioterapií. Tyto faktory mo-

hou působit na kardiiovaskulární systém intaktní nebo častěji již poškozený stávajícím kardiiovaskulárním onemocněním (ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, srdeční vady a jiné). Tato léčbou indukovaná kardiotoxicita může limitovat životní aktivity nemocného a může vést i k jeho předčasnému úmrtí. Závažnost kardiotoxicity je zjevná zejména u onkologicky nemocných s dobrou prognózou a dlouhodobým přežitím, především v pediatrické onkologii (1). Z léčiv užívaných u onkologických pacientů jsou

kardiotoxické především antracyklinové preparáty a jejich deriváty, cyklofosamid, taxány, fluorouracil, trastuzumab a další tzv. biologická léčba, busulfan, bleomycin, některé vinca alkaloidy a cisplatin.

I. Antracykliny

Kardiotoxické působení antracyklinů je multifaktoriální proces, v jehož patogenezi se uvažuje o řadě faktorů. In vivo způsobují antracykliny selektivní inhibici exprese genů pro troponin, α -actin, lehký myozinový řetězec typu 2 a M izoformu kreatinkinázy. Touto inhibicí se vysvětluje poškození a ztráta myofibril, která může vést k vzniku kardiomyopatie. Dalším zkoumaným a známým mechanismem vzniku poškození srdečního svalu jsou působení radikálů a kalciové přetížení buňky. Bylo prokázáno, že doxorubicin může aktivovat některé typy kalciových kanálů v sarkoplasmatickém retikulu s následným influxem kalcia do buňky. Za hlavní kardiotoxický mechanismus se ale považuje účinek volných kyslíkových radikálů uvolňovaných při nitrobuněčných reakcích antracyklinů. Protože myokardiální tkáň je chudá na antioxidační enzymy (superoxid dismutáza, glutathion reduktáza), projeví se zde toxický účinek antracyklinů nejvíce. Kyslíkové radikály vznikají jednak redukcí chinolonového kruhu na semichinolonový radikál, jednak tvorbou komplexu antracyklinů se železem. Volné kyslíkové radikály narušují intracelulární struktury, vedou k peroxidaci lipidů, zvýšené propustnosti buněčné membrány pro kalcium (tedy již druhý mechanismus ovlivňující intracelulární hladinu vápníku), k poruše ATP-pumpy a ovlivňují tak kontraktilitu svalových elementů. Nyní je též intenzivně studována role prozánětlivých cytokinů, především pak tumor nekrotizujícího faktoru α a interleukinu- 2, které mají své receptory na kardiomyocytech. Doxorubicin zvyšuje jejich hladinu uvolněním těchto působků z makrofágů a vlastního tumoru, hladiny uvolněných cytokinů se pak liší v závislosti na typu tumoru a jeho citlivosti vůči antracyklinům. Variabilita v množství uvolněných faktorů pak může být jednou z příčin, proč u některých pacientů dojde ke vzniku kardiotoxicity již při dávkách menších než kumulativních, kdežto u jiných pacientů dojde k poškození srdečního při mnohem vyšších dávkách (2-7). Mezi rizikové faktory kardiotoxicity u dospělých patří kumulativní dávka cytostatika, vyšší věk nemocného (nad 65 let), radioterapie mediastina, malnutrice a anamnéza srdečního onemocnění. U dětí se jedná o tyto faktory: nižší věk (pod 3 roky), ženské pohlaví, kumulativní dávka cytostatika, radioterapie mediastina a trizomie 21. chromozomu (1).

Antracyklinovou kardiotoxicitu dělíme na akutní, subakutní, chronickou a pozdní. Akutní toxicita se projevuje během nebo několik hodin po podání cytostatika. Je charakterizována tachyarytmií, vzácně jsou popsány případy fatálních komorových arytmií a raritně i rozvoj akutního infarktu myokardu. Subakutní toxicita je spojena se syndromem perikarditidy-myokarditidy, klinickým projevem jsou příznaky srdečního selhávání. Chronická toxicita se projevuje v průběhu jednoho roku od ukončení léčby, je pro ni charakteristická systolická dysfunkce levé komory opět s příznaky srdečního selhávání. Pozdní toxicita vzniká více než rok po ukončení chemoterapie (většinou 4 až 20 let po skončení léčby). Její průběh je dlouho asymptomatický, posléze se vyvíjí především známky srdečního selhávání na podkladě dysfunkce levé komory

(diastolické i systolické). Vzácněji se vyskytují komorové arytmie(1,8-9).

Chronická toxicita se vyskytuje ve vztahu ke kumulativní dávce léku. U doxorubicinu se často popisuje lineární závislost mezi kumulativní dávkou a výskytem srdečního selhání do 500 mg /m² tělesného povrchu, po překonání této dávky je již závislost exponenciální. Pokud bylo ozářeno mediastinum, pak je maximální kumulativní dávka 450 mg/m². U daunorubicinu jsou kumulativní dávky podobné jako u doxorubicinu. Maximální kumulativní dávka pro epirubicin je 900mg/m², pro idarubicin se udává 100-150 mg/m² a pro mitoxantron pak 160mg/m² (pokud byly před podáním tohoto cytostatika aplikovány jiné antracykliny, pak je maximální kumulativní dávka 100mg/m²) (1).

Možnosti časně detekce kardiotoxicity antracyklinů jsou stále značně omezené. Endomyokardiální biopsie (zlatý standard) posoudí přítomnost a stupeň postižení myokardu. Jedná se však o invazivní proceduru, která u nás není v těchto indikacích prováděna a nelze ji ani provést u všech onkologicky nemocných. Navíc má většina nemocných degenerativní změny kardiomyocytů při podávání doxorubicinu již od dávky 180 mg/m² (zde neinvazivní metody nemusí odhalit poruchu funkce), u dětí je tato dávka ještě menší (90mg/m²). EKG a rentgenové vyšetření jsou vyšetření málo citlivá a specifická. K posouzení funkce srdce je možné použít i radionuklidové vyšetření, taktéž se testují imunoscintigrafické metody na podkladě aplikace indiem-111 značených antimyozinových protilátek, které se selektivně vychytávají v poškozeném myokardu (10). Z laboratorních metod je pak nutno jmenovat především testování a monitorace hladin troponinu I nebo T a metabolitů natriuretických hormonů (především pak NT-proBNP- N terminální fragment proBNP). Výsledky testování těchto, běžně v kardiologii používaných, biomarkerů v onkologii ještě čekají na své uplatnění. Pro detekci časně poškození myocytů se zkoumá stanovení intervalu QT, vyšetření pozdních potenciálů a vyšetření variability R-R. V klinice nejužívanější diagnostickou metodou je echokardiografie, která poskytuje komplexní pohled na morfologii a funkci srdce a díky své neinvazivnosti a minimálnímu zatížení pacienta slouží k monitorování nemocného. Dokáže zachytit již počínající subklinické změny funkce myokardu a tak v kontextu s dalšími vyšetřeními a klinickým pohledem na pacienta upozornit na možné komplikace. Celá škála echokardiografických ukazatelů systolické a diastolické funkce komor je sice značně citlivá pro detekci myokardiálního postižení, ale opět málo specifická (slibné výsledky však představuje tkáňová dopplerovská echokardiografie, která se zdá být užitečná především u dětí)(11).

Obvykle vyšetřujeme pacienty echokardiograficky před nasazením antracyklinů a dále při dosažení kumulativní dávky (KD) 200 mg/m², kdy se již mohou objevit první známky poruchy funkce myokardu. Další vyšetření je nutné při dosažení kritické dávky kolem 550 mg/m² u doxorubicinu nebo 700 mg/m² u daunorubicinu. Za přítomnosti dalších rizikových faktorů musíme volit individuální postup. Pokles ejekční frakce levé komory (EF LK) o více než 20% v rozmezí fyziologických hodnot nebo pokles o více než 10%, pokud je výsledná hodnota EF LK < 50%, je nutné brát jako patologický. U pacientů se sníženou EF LK před léčbou (hodnoty 30-50%) je pokles EF o 10% nebo pod 30% hodnocený

jako známka kardiotoxicity. U pacientů s EF LK pod 30% před cytostatickou léčbou by antracykliny neměly být podány (1,12,13).

Možnosti, jak zabránit vzniku kardiotoxicity antracyklinů, můžeme rozdělit do následujících skupin:

1. Způsob aplikace cytostatik: bylo dokázáno, že při prodlouženém (48-96 hodin) podávání doxorubicinu je riziko menší než při kratší aplikaci (15-20 minut). Zůstává však otázka, zda je při této aplikaci zachována plná protinádorová aktivita preparátu (14). Perspektivní v tomto ohledu je pak podávání liposomální formy (15). Existují dvě formy liposomálního adriablastinu. Jedna je čistě ve formě liposomální, druhá je vázána jak na liposomy, tak ještě na polyethylenglykol. První forma se v těle distribuuje podobně jako adriablastin a je vhodná pro solidní nádory, druhá forma se distribuuje především do kůže a podkoží a zdá se, že její vhodnou indikací je např. Kaposiho sarkom (16).

2. Podávání strukturálně podobných látek: mitoxantron (17) (u tohoto preparátu je však také popisována kardiotoxicita a jeho účinnost nedosahuje výsledků doxorubicinu).

3. Užití nespecifických kardioprotektiv: vitamín E (antioxidant), probukol (preparát podobný vitamínu E, také antioxidant) (18). Svou roli mohou v této indikaci pak hrát betablokátory (jejich vliv je prokázán v rámci sekundární prevence, použití v rámci primární prevence je zatím studováno) a kalciové blokátory (brání kalciovému přetížení).

4. K novým kardioprotektivním látkám, jejichž ochranný účinek na myokard před antracykliny byl již prokázán, patří ICRF-187 bispiperazinedione (dexrazoxan) používaný pod názvem Cardioxane. Je analogem kyseliny ethylendiaminotetraoctové (EDTA). Předpokládá se, že jeho mechanismus je založen na tvorbě chelátu s nitroboničným Fe, a tak interferuje s tvorbou komplexu Fe-antracyklin a brání vzniku volných kyslíkových radikálů (19-21).

Vlastní léčba antracyklinové kardiomyopatie se opírá o běžné postupy při léčbě srdečního selhání (podání ACEI, beta blokátorů, diuretik,...). Specifická terapie neexistuje. Ve vybraných případech může být zvážena již jen transplantace srdce.

II. Trastuzumab

Dalším často užívaným preparátem je trastuzumab (humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti HER2 receptoru, který se používá v léčbě časného i pokročilého karcinomu prsu). V patogenezi poškození kardiomyocytů se předpokládá zablokování Her-2 receptoru na buněčné membráně, který reguluje a řídí pochody nutné k udržení buněčné homeostázy a funkce kardiální buňky. Důležitým poznatkem je, že tento receptor je ve zvýšené míře exprimován na povrchu kardiomyocytů, které jsou poškozeny stresovým podnětem – např. antracykliny. Podání trastuzumabu zablokuje tento receptor a usnadňuje tak poškození kardiální buňky, které může vést až k apoptóze (22). I zde byly definovány pacientky s vyšším rizikem vzniku kardiotoxicity. Mezi hlavní rizikové faktory řadíme především: kardiální onemocnění, snížená ejekční frakce levé komory pod 50%, předchozí léčba antracykliny s dosaženou vysokou kumulativní dávkou, nekontrolovaná nebo špatně kontrolovatelná arteriální hypertenze, známky infarktu myokardu na EKG, angina pectoris vyžadující medikaci, významná vada chlopní, některé arytmie a vyšší BMI (23,24). Jako velmi důležitý rizikový faktor se jeví ejekční

frakce levé komory. Pokud mají pacientky vstupní ejekční frakci (EF) levé komory nad 50% je možné v adjuvanci trastuzumab podat, u pacientek s ejekční frakcí mezi 40-50% jsou již rizika kardiotoxicity zvýšená, přesto se toto nejeví jako kontraindikace k podání trastuzumabu (je třeba individuálně zvážit míru rizik a přínosů léčby). U pacientek s ejekční frakcí pod 40% neexistuje zatím doporučený postup, léčba je plně na rozhodnutí klinika. Jaký je tedy léčebný algoritmus při adjuvantním podávání trastuzumabu? Pokud má pacientka vstupně EF levé komory (LV) nad 50%, provádí se kardiografie před jeho nasazením, dále po 4-8 měsících léčby a 12-ti měsících léčby, pokud není dle klinického stavu indikováno jinak. Obecně by neměla být podávána tato protilátka současně s antracykliny. Jestliže má pacientka již vstupně EF LV mezi 40-50%, pak se provádí kardiografické vyšetření vstupně před nasazením trastuzumabu a dále po 3 měsících léčby (nebo dle klinického stavu pacientky). Opět platí, že by se měl trastuzumab podávat v chemoterapii bez antracyklinů nebo je na zvážení monoterapie trastuzumabem po skončení chemoterapie. U pacientek majících EF LV již vstupně sníženou pod 40% je léčba plně na výběru klinika. Pokud během adjuvantní léčby trastuzumabem klesne EF LV o $\geq 15\%$, nebo o $\geq 10\%$ a zároveň pod dolní hranici normy (50%), pak se další postup odvíjí od zjištěné ejekční frakce a klinických příznaků pacientek (v naprosté většině případů je ale toto snížení asymptomatické). Při poklesu EF LV pod 40% se doporučuje přerušit léčbu trastuzumabem, provedení kardiologického vyšetření s nasazením léčby a monitorace EF LV každé 3 měsíce, při její restauraci nad 40% je možno se znovu k trastuzumabu vrátit. Jestliže nedojde k úpravě EF LK je další léčba touto protilátkou opět plně na zvážení klinika. Pokud je EF LV mezi 40%-50%, indikuje se monitorace EF každý měsíc. Jestliže zůstává při této monitoraci ejekční frakce stále nad 40%, je možné nadále pokračovat v léčbě trastuzumabem s kontrolami EF každé 3 měsíce, zároveň je nutné konzultovat kardiologa ohledně léčby srdeční dysfunkce. Pakliže pacientka léčená trastuzumabem v adjuvantním režimu dostane symptomatickou kardiální příhodu (tedy jakoukoliv formu akutních koronárních syndromů- blíže viz kardiologie), měla by se další léčba odvíjet dle klasifikace symptomů NYHA. U pacientek ve třídě I nebo II je algoritmus stejný jako u asymptomatického poklesu EFLV. Pokud je pacientka již ve třídě III nebo IV, doporučuje se léčbu trastuzumabem přerušit a pacientku ve spolupráci s kardiologem pečlivě sledovat. U paliativních režimů přibližně platí podobné principy a doporučení (25,26, 27). Důležitá je ale poznámka, že kardiální dysfunkce způsobená trastuzumabem může být plně reversibilní (23).

III. Tyrosin kinázové inhibitory

Rozšíření této terapie vedlo ke zjištění, že při podávání řady těchto preparátů může dojít k srdečnímu poškození. Mechanismus poškození zatím není znám, u každého preparátu se předpokládá jiný způsob poškození srdečního svalu.

Imatinib

Imatinib blokuje aktivitu BCR-abl genu, při jeho podávání může dojít k snížení ejekční frakce levé komory a dilataci levé komory. Mikroskopickým podkladem jsou změny morfologické změny mitochondrií a nakupení membránových agregátů

tů ve endoplasmatickém retikulu. V literatuře je popsán případ 10 pacientů s chronickou myeloidní leukémií, u nichž došlo k rozvoji srdečního selhání při této léčbě (28). Pacienti s touto toxicitou neměli před zahájením léčby žádné příznaky srdečního onemocnění, ejekční frakce levé komory před léčbou byla $56\pm 7\%$, při léčbě došlo ke snížení v průměru o $25\pm 8\%$, průměrná doba léčby byla $7,2\pm 5,4$ měsíce. Tíže příznaků srdečního selhání byla dle NYHA 3-4 (NYHA-New York Heart Association). Proto se na základě těchto dat doporučuje provést před léčbou kardiologické vyšetření s echokardiografií a pacienti by následně měli být monitorováni. Frekvence monitorace a způsob jejího provádění není jasně určen, vše by se mělo řídit především eventuelními příznaky srdečního selhání (dušnost, otoky,...). Řada těchto příznaků srdečního selhání však patří i mezi běžné vedlejší nežádoucí účinky imatinibu, např. právě retence tekutin, dušnost. Nejsou zatím známé ani jasně vylučující kardiologická kritéria pro nepodání tohoto preparátu. Podobné nežádoucí účinky se předpokládají i u nilotinibu a dasatinibu. Bohužel zatím není zcela jasné, jak postupovat při vzniku kardiální dysfunkce. Jsou popsány případy, kdy pacienti nemuseli tento lék vysadit a byli úspěšně léčeni ACE inhibitory a beta blokátory: karvediolem (28, 29).

Sunitinib

Sunitinib je lék patřící taktéž do skupiny tyrosin kinázových inhibitorů. Jeho indikace jsou především metastatický karcinom ledviny po selhání imunoterapie a gastrointestinální stromální tumor po selhání imatinibu. Výskyt kardiotoxicity je popisován v některých studiích mezi 11% až 15% pacientů. Klinicky se jedná především o pokles ejekční frakce levé komory se známkami levostranného srdečního selhání, též může dojít k prodloužení intervalu QT (30, 31). Pokud se tento lék podal k myším kardiomyocytům, došlo, podobně jako u imatinibu, k poškození mitochondrií (31). Jednoznačně doporučení jak postupovat při výskytu kardiotoxicity zatím není. Specifická léčba taktéž není známa, zkouší se opět ACE inhibitory a beta-blokátory.

Sorafenib

Sorafenib je taktéž inhibitor tyrosin kináz. V současné době je indikován u pokročilého renálního karcinomu po selhání imunoterapie a u zhoubného nádoru jater. V rámci randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené studie byl zaznamenán zvýšený výskyt (2,9%) případů srdeční ischemie nebo infarktu, které si vyžádali okamžitou léčbu u pacientů s sorafenibem, oproti skupině pacientů s placebem (0,4%) (32). Taktéž existují informace u vzniku kardiálních příhod u pacientů léčených napřed sunitinibem a následně sorafenibem. Jednalo se o pacienty, kteří měli před léčbou normální elektrokardiogram (EKG), ale během prvních dvou týdnů došlo k vzniku bolesti na hrudi a na EKG byly přítomny koronární T v prekardiálních svodech. Po vysazení sorafenibu tyto změny zmizely do 1 týdne. Kardiální enzymy a ejekční frakce levé komory byly v normě. Autoři předpokládají, že za uvedenými obtížemi může být příliš krátký časový interval od skončení léčby sunitinibem a zahájením léčby sorafenibem (33). Opět platí, že mechanismus poškození a specifická léčba nejsou známa, u pacientů s kardiiovaskulárním onemocněním by měla být léčba pečlivě zvážena, pokud se vyskytne koronární příhoda, je doporučeno trvalé nebo alespoň dočasné vysazení sorafenibu (32).

Lapatinib

Lapatinib patří mezi duální inhibitory ATPázy tyrosinkináz EGFR a Her2/neu.

Jeho využití je především u trastuzumab refrakterního metastatického karcinomu prsu v kombinaci s chemoterapií (nutná je exprese Her 2/neu). Případnou kardiotoxicitu zkoumala Perezová a její tým, analýza byla provedena celkem u 18 studií fáze I-III. Porucha funkce levé komory (symptomatická i asymptomatická) byla zjištěna jen 1,3% léčených pacientek (34). I přesto se však doporučuje u pacientek užívajících tento preparát provést kardiouchografií před léčbou a poté jednou za 4-8 měsíců, nedoporučuje se kombinace s antracykliny, léčba se má přerušit, pokud klesne ejekční frakce levé komory pod 40%. Pokud je ejekční frakce před jeho podáním mezi 40-50%, není léčba doporučena, a jestliže byl už tento preparát podán, je nutná zvýšená opatrnost při léčbě s častějšími kontrolami u kardiologa (35).

Erlotinib

Erlotinib patří taktéž do skupiny tyrosin kinázových inhibitorů. O jeho potencionální kardiotoxicitě toho zatím není mnoho známo. Je jedna studie fáze III, která se zmiňuje o kardiiovaskulárních nežádoucích účincích erlotinibu. V této studii se srovnávala účinnost erlotinibu a gemzaru (rameno EG) a placebo s gemzarem (rameno PG) u lokálně pokročilého nebo metastazujícího adenokarcinomu pankreatu. V rameni EG bylo zaznamenáno 6 případů myokardiální ischemie nebo infarktu (incidence 2,3%), z toho jeden pacient zemřel na infarkt myokardu, v rameni PG se vyskytly 3 případy srdeční ischemie nebo infarktu (incidence 1,2%), jeden pacient zemřel na infarkt myokardu. Počet srdečních selhání (grade III) byl taktéž vyšší v rameni EG nežli v rameni PG (3,8% vs. 2%) a počet arytmií grade III (sinusová tachykardie, fibrilace síní, nespecifikované arytmie) se též vyskytoval častěji v rameni EG (2,3% vs. 0,8%) (36). Tyto poznatky jsou zatím popsány jen v jedné studii, navíc někteří pacienti v této studii dostávali vyšší dávku erlotinibu nežli je schváleno v kombinaci s gemzarem (150mg oproti 100mg), v monoterapii erlotinibem podobné případy popsány nebyly. V současné době je erlotinib v České republice indikován pro pacienty s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic ve druhé linii léčby a dále pro metastazující karcinom pankreatu v kombinaci s gemzarem (IV.stádium). Pacienti zmiňovaní v této studii měli však jak lokálně pokročilý (III.stadium), tak metastazující karcinom pankreatu (IV.stádium), tedy zde byli zařazeni pacienti ve III.stádiu, u nichž není v současné době tento preparát indikován. Lze tedy shrnout, že erlotinib se zdá bezpečný ohledně možného vzniku kardiotoxicity, pokud se dodrží indikace uvedené v SPC.

IV. Protilátky užívané u solidních nádorů kromě trastuzumabu

Cetuximab

Cetuximab je rekombinantní chimérická protilátka proti epidermálnímu růstovému faktoru (EGFR). Jeho podání jen vzácně způsobuje kardiiovaskulární nežádoucí účinky, raritní je výskyt anginy pectoris a infarktu myokardu (37). Jedna studie kombinující cisplatinu, cetuximab a radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým tumorem hlavy a krku však musela být zastavena

pro závažné nežádoucí účinky (nejen kardiovaskulární). Ve studii bylo celkem 22 pacientů, jeden z nich měl nefatální infarkt myokardu, u jednoho byla zaznamenána fibrilace síní a došlo též k jednomu případu náhlé smrti nejasné etiologie (38). Na kolik se na těchto nežádoucích účincích podílel právě cetuximab, není samozřejmě jasné. Obecně však lze říci, že tato protilátka je ohledně kardiovaskulární rizikivosti poměrně bezpečná.

Bevacizumab

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka. Pokud se kombinuje s doxorubicinem, dochází k vyššímu výskytu kardiomyopatie nežli při samotném podávání doxorubicinu (39). Podobná data se ukázala též ve studii kombinující capecitabin s bevacizumabem u pacientek s nádorem prsu, i zde byl vyšší výskyt případů srdečního selhávání v rameni s protilátkou oproti rameni jen s capecitabinem (40). Možnou příčinou je zřejmě antiangiogenní působení tohoto preparátu, kdy dochází k redukci kapilárního řečiště, které může vést k poškození srdečního svalu s následným srdečním selháváním (41). Nelze opomenout vliv arteriální hypertenze indukované touto protilátkou na srdeční dysfunkci. Podobně jako u tyrosin kinázových inhibitorů i zde není známá specifická léčba, v léčbě srdečního selhávání se pak podávají ACE inhibitory a beta blokátory.

V. Další cytostatika

Z dalších výše vyjmenovaných cytostatik je třeba zmínit kardiotoxicitu 5-fluorouracilu (5-FU). Při jeho podání dochází k nedostatku makroenergetických fosfátů v myocytech, není vyloučené ani nepřímé působení cytostatika na srdeční buňku vytvářením komplexu 5-FU+myocyty s následným imunitním poškozením myocytů a endotelií. Jejich následkem pak může dojít ke vzniku spasmů koronárních tepen, není vyloučen ani vznik infarktu myokardu. Riziko představuje kontinuální podání 5-FU a anamnéza ischemické choroby srdeční u pacienta. Léčba se neliší od akutních koronárních příhod jiné etiologie: kyslík, nitráty, nízkomolekulární hepariny (42). Často používaným cytostatikem je cyklofosfamid (CFA), jeho

kardiotoxická kumulativní dávka se uvádí mezi 120-270mg/kg hmotnosti člověka. Po jeho podání může dojít ke vzniku ischemie myokardu, hemoragické nekrózy srdečního svalu a fluidoperikardu (43). Léčba je opět nespecifická. Z ostatních léčiv užívaných v onkologii se prokázala kardiotoxicita u interleukinu-2 a 4 (klinickým projevem jsou arytmie, někdy plynoucí až do srdeční zástavy, ischemické změny s patologickým nálezem lymfocytárních a eozinofilních infiltrací a hemoragických nekrosů), tyto komplikace se vyskytují v závislosti na dávce. Podobně je tomu i u interferonu- α . Pro bleomycin je charakteristická plicní toxicita, po jeho podání byly ale popsány i případy perikarditid. Cisplatina může být příčinou širokého spektra arytmií (podobně jako metotrexát). Obzvláště kombinace cisplatinu s paklitaxelem může podnítit vznik komorové tachykardie. Kardiotoxicita je dále popisována u vincristinu (poruchy vagové srdeční inervace), vinblastinu a etoposidu (ischemické změny myokardu) (2).

Z výše uvedeného přehledu je zřejmé, jak mohou léky užívané v onkologii zhoršit srdeční funkci. Vzhledem k nutnosti podání cytostatik u pacientů s maligním onemocněním se nelze nevyhnout těmto nežádoucím účinkům, je ale vždy potřeba přistupovat k jednotlivému pacientovi individuálně, úzce spolupracovat s internistou-kardiologem a v případě objevení se těchto komplikací vhodně onkologickou léčbu upravit nebo i zastavit. Vlastní léčba srdečního poškození patří pak do rukou kardiologa. Je třeba si uvědomit, že kardiotoxicita způsobená cytostatiky může nejen ovlivnit kvalitu života nemocného, ale i podstatně zkrátit jeho dobu přežívání (více než vlastní maligní onemocnění). Stále totiž platí, že polovina nemocných s chronickým srdečním selháváním umírá do osmi let od stanovení diagnózy. Polovina nemocných s chronickým srdečním selháváním, kteří jsou trvale ve funkční skupině NYHA IV (tedy majících obtíže při jakékoliv tělesné činnosti, dušnost, palpitace nebo angina pectoris se objevují i v klidu), umírá do dvou let od chvíle, kdy tohoto stupně dosáhl (44).

Podpořeno výzkumným záměrem MZ0MOU2005 „Funkční diagnostika zhoubných nádorů“.

Literatura

1. Elbl L. Srdce a hematologická a onkologická onemocnění. In: Aschermann Z. Kardiologie II, 1. vydání Praha, Galén; 2004. s. 1389-1396
2. Shan K, Lincoff M, Young J, Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Annals of internal medicine* 1996;1(6): 47-58.
3. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87:4275-9.
4. Doroshow JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res*. 1983; 43:460-72.
5. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res*. 1988; 48:4766-9.
6. Jackson JA, Reeves JP, Muntz KH, Kruk D, Prough RA, Willerson JT, et al. Evaluation of free radical effects and catecholamine alterations in adriamycin cardiotoxicity. *Am J Pathol*. 1984; 117:140-53.
7. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science*. 1977; 197:165-7.
8. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987; 60:1213-8.
9. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev*. 1976; 3:111-20.
10. Carrio I, Estroch M, Bayar M, et al. Assessment of anthracycline-induced myocardial damage by quantitative indium 111 myosin-specific monoclonal antipody studies. *Eur J Nucl Med* 1991, 97 (Suppl 1): 244.
11. Adams M, Lipshultz S, Pathophysiology of anthracycline-and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(7):600-606
12. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CHTC: Cardiac Toxicity 4 to 20 Years After Completing Anthracycline Therapy. *JAMA*, 266, 1991, 1672-1677.
13. Elbl L, Hájek R, Vášová I, Penka M, Vorlíček J, Kardiologické komplikace protinádorové léčby antracykliny. *Scripta medica*. ISSN 1211-3395, 1997, vol. 70, no. sup. 4, s. 315-319.
14. Bielack S, Erttmann R, Winkler K, Landbeck G. Doxorubicin: effect of different schedules on toxicity and anti-tumor efficacy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25:873-82.
15. Treat J, Greenspan A, Forst D, Sanchez JA, Ferrans VJ, Potkul LA,

- et al. Antitumor activity of liposome-encapsulated doxorubicin in advanced breast cancer: phase II study. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82:1706-10.
16. Klener P. Omezilo zavádění tzv. cílené léčby význam protinádorové chemoterapie. *Onkologie* 2008; 1:33-39
 17. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:560-71.
 18. Singal PK, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Thomas TP, Li T. Combination therapy with probucol prevents adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27:1055-63.
 19. Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Sanger J, Ward C, et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 1988; 319:745-52.
 20. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:1063-72.
 21. Kolaric K, Bradamante V, Cervek J, Cieslinska A, Cisarz-Filipcak E, Denisov LE, et al. A phase-II trial of cardioprotection with Cardioxane (ICRF-187) in patients with advanced breast cancer receiving 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. *Oncology.* 1995; 52:251-5.
 22. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):332-344.
 23. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7820-7826.
 24. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):322-329
 25. Ewer et al. Cardiac safety guidelines for the adjuvant use of trastuzumab (Herceptin®) in HER2-positive early breast cancer, St.Gallen 2007
 26. Arnold J, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22:23-45. [Erratum in: *Can J Cardiol* 2006;22:271]
 27. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis [slides]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; December 14-17, 2006
 28. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat* 2006; DOI:10.1038/nm1446
 29. Ilescu C, Yusuf SW, Swafford J, et al. Impact of angiotensin converting enzyme inhibitors and carvediol on recovery of cardiac function in Imatinib associated cardiomyopathy. *J Card fail* 2005;11:54(suppl)
 30. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patient with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
 31. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-2019.
 32. Bayer Pharmaceuticals. Nexavar (sorafenib) Prescribing Information. 2006 <http://www.sorafenib.com>
 33. Mego M, Reckova M, Obertova J, et al. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2007;18(11):1906-1907.
 34. Perez EA, Byrne JA, Hammond IW, et al. Results of an analysis of cardiac function in 2812 patients treated with lapatinib. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings (24)*, 18S, Part I, p.583.
 35. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007;12:756-765.)
 36. Senderowicz AM, Johnson JR, Sridhara R, et al. Erlotinib/Gemcitabine for first line treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Dec; 21 (14): 1696-706, discussion 1706-9, 1712, 1715.
 37. Merck Serono. Erbitux (cetuximab) Prescribing Information. 2008 <http://www.erbitux.cz>
 38. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: A pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *JCO*, Vol 24, No 7, 2006: 1072-1078.
 39. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006;28: 1779-1802.
 40. Saad A, Beto R, Abraham J, et al. Cardiovascular safety and toxicity profile of new molecularly targeted anticancer agents. *ASCO Educational Book*; 2008: 428-433).
 41. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patient with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23:7135-42.
 42. Labianka R, Beretta G, Rowinski E et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil. A study of 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505-510.
 43. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986;5:1114-1118.
 44. Špinar J, Hradec J, Málek I et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001;43(6):123-137.

Korespondenční adresa:
A. Poprach,
Masarykův onkologický ústav,
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno,
mailto: poprach@mou.cz

Došlo / Submitted: 29. 6. 2008
Přijato / Accepted: 9. 9. 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.

ZMĚNY V OBLASTI NEUROKOGNITIVNÍCH FUNKCÍ V DŮSLEDKU LÉČBY NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

CHANGES OF NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS AS RESULT OF CANCER TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

VLČKOVÁ I.², PAVELKOVÁ K.¹, KEPÁK T.², PILÁT M.¹, BAJČIOVÁ V.², MAZÁNEK P.², ŠTĚRBA J.², JELÍNEK M.³

¹FN BRNO, ODDĚLENÍ DĚTSKÉ PSYCHIATRIE A KLINICKÉ PSYCHOLOGIE

²FN BRNO, KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE

³PSYCHOLOGICKÝ ÚSTAV AVČR

Souhrn

Východiska: Téma pozdních následků onkologického onemocnění a jeho léčby u dětí a dospívajících je etablováno v onkologii přibližně od sedmdesátých let 20.století. S rychle rostoucím počtem dlouhodobě přežívajících i vyléčených dětí dochází ke stále podrobnějšímu a přesnější identifikaci následků, které se objevují bezprostředně či s určitým časovým odstupem po ukončení léčby. Poruchy neurokognitivních funkcí jsou jedním z nejčastějších zdravotních problémů po onkologické léčbě a vyskytují se až u 20% pacientů, kteří dosáhli dlouhodobé remise nádorového onemocnění. V případě dětí a dospívajících mohou tyto problémy nepříznivě ovlivnit jejich budoucí osobní i profesní život. Za nejvíce ohrožené lze v oblasti neurokognitivních funkcí považovat děti s mozkovými nádory a akutní lymfoblastickou leukémií. **Cíl:** Příspěvek má za cíl poskytnout užší vhled do problematiky pozdních následků onkologické léčby v oblasti neurokognitivních funkcí. **Závěr:** Poznání specifických kognitivních problémů u dětských onkologických pacientů má velký význam v přístupu k bývalým onkologickým pacientům v rodině, ve škole a následném zaměstnání. Vhodné intervence mohou příznivě ovlivnit kvalitu života této populace nemocných. Multidisciplinární spolupráce lékařských a nelékařských oborů (psychologové, speciální pedagogové, sociální pracovníci apod.) zahrnující rutinní psychologický screening v rámci pravidelného sledování bývalých dětských onkologických pacientů až do dospělosti je předpokladem účinné pomoci této rizikové skupině populace.

Klíčová slova: Neurobehaviorální symptomy kognitivní poruchy, kvalita života

Summary

Backgrounds: The monitoring of the late effects of childhood cancer treatments was established approximately in the 1970s. With an increasing number of children cancer survivors the identification of the short-term or late effects becomes more detailed. The psychosocial and cognitive problems are of the most frequent sequelae of the cancer treatment and their prevalence is nearly 20% in survivors of childhood cancer. These problems can have an adverse impact on further professional career or private life in the childhood cancer survivors. The most threatened group of patients are children treated for brain tumors and acute lymphoblastic leukemia. Design: The object of this paper is to review the present information in the area of the neuropsychological sequelae in the childhood cancer survivors. **Conclusions:** Identification of the specific cognitive problems in childhood cancer survivors can have the profound impact on improvement of the support delivered to the children and adolescents by their families, in the school and further career. Tailored interventions can have the positive impact on the quality of life of this subgroup of children. Multidisciplinary approach including routine psychological screening is necessary for addressed follow-up care concerning this vulnerable at-risk population.

Key Words: Neurobehavioral manifestations, cognition disorders, quality of life..

V průběhu posledních desetiletí díky rychlému výzkumu na poli onkologie a efektivní kombinaci léčebných metod změnila některá nádorová onemocnění dětského věku pozvolna svůj charakter nevyлéčitelného, smrtelného onemocnění a namísto toho přecházejí v onemocnění chronická (1). U řady typů dětských onkologických onemocnění může být většina pacientů vyléčena (např. u Hodgkinovy choroby, leukémie, Wilmsova nádoru, retinoblastomu). Více než 75% dětí a mladistvých léčených pro nádorové onemocnění dětského věku

dnes dosahuje dlouhodobých remisí onemocnění (2,3). Přežití je však dosaženo za cenu zdravotních komplikací a mnohdy trvalých následků jak v oblasti somatické, tak i psychické. (Tabulka č.1.)

Pozdní následky onkologické léčby se v souvislosti s růstem počtu dlouhodobě přežívajících a vyléčených dětí stávají stále aktuálnějšími tématem a je na ně nutno myslet již při plánování léčby. Je známo, že děti tolerují akutní toxicitu chemoterapie lépe než dospělí pacienti, nicméně dětský orga-

přehled

Somatické	Poruchy neurokognitivních funkcí a edukační problémy	Psychosociální
<ul style="list-style-type: none"> ○ endokrinní poruchy ○ nemoci dospělého věku u dětí <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiovaskulární potíže ○ ischemické příhody mozkové ○ trvalé změny tělesného schématu (amputace, exartikulace končetin) ○ trvalé změny vzhledu (ztráta vlasů, zastavení růstu kostí po léčbě RT – např. v obličejových partiích) ○ omezení v oblasti motoriky (parézy, plegie, polyneuropatie) ○ orgánové dysfunkce (srdce, střeva, játra, ledviny) ○ smyslové poruchy (ztráta sluchu, částečná či úplná ztráta vizu) ○ infertilita ○ únava ○ sekundární malignity (asi u 3% nemocných dětí) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ poruchy koncentrace ○ hyperaktivita ○ specifické poruchy učení (jazykové a matematické dovednosti) ○ poruchy krátkodobé paměti, deklarativní paměti, verbální a vizuální paměti ○ exekutivní funkce ○ zhoršení vizuomotorických dovedností, poruchy grafomotoriky ○ receptivní a expresivní fatické schopnosti, verbální fluence a flexibilita ○ snížení úrovně obecné inteligence ○ problémy v oblasti vývoje zralosti 	<ul style="list-style-type: none"> ○ posttraumatická stresová porucha ○ deprese ○ úzkost ○ poruchy sebehodnocení, snížená sebeúcta ○ snížené sociální kompetence ○ nízké dosažené vzdělání ○ snížení životních příležitostí ○ snížená pravděpodobnost vstupu do manželství ○ větší riziko nezaměstnanosti ○ nižší šance na nezávislý život ○ sociální izolace

Tabulka č.1.: Pozdní následky onkologické léčby.

nismus je v důsledku vývoje mnohem zranitelnější vůči pozdním následkům léčby (4), a to jak po stránce somatické, tak i v oblasti psychiky. Onkologická léčba anebo přímo onemocnění samotné (např. u mozkových nádorů) mohou v některých případech postihnout také neurokognitivní funkce, které jsou základem poznávání a orientace ve světě, schopnosti učení, uchování naučených poznatků a integrace získaných informací. V případě dětských a dospívajících pacientů mohou problémy v oblasti kognitivních funkcí významným způsobem ovlivnit jejich schopnosti vzdělávání, školní úspěšnost a možnosti uplatnění do budoucna.

Narušení verbálních schopností jako jedné složky kognice má dopad nejen na vzdělávání, ale může postihovat i oblast sociálního fungování a tak komplikovat dítěti navazování vztahů s vrstevníky a získávání opory v širším sociálním prostředí. Přestože k problémům s opětovným navázáním sociálních vztahů přispívá také dlouhodobé přerušení kontaktů s vrstevníky z důvodu léčby, ztížená resocializace bývá asociována se zhoršením intelektových schopností. Komparativní studie u přeživších po léčbě onkologických onemocnění dětského věku s dostatečně dlouhou dobou sledování dokládají významně sníženou schopnost navazovat vztahy a přátelství (5). Omezení sociálních kontaktů má také často za následek problémy při hledání životního partnera. Podle některých studií (6) až 80% mladých dospělých ve věku 20-25 let, léčených v minulosti pro medulloblastom, má problémy navázat partnerský vztah. Nejvíce ohroženou skupinou z hlediska možných poruch neurokognitivních funkcí jsou zejména pacienti léčení v raném dětství radioterapií a chemoterapií pro nádory centrálního nervového systému.

Z uvedených důvodů je velmi důležitá prevence, včasná diagnostika a volba adekvátní rehabilitace kognitivních poruch. V tomto kontextu je však nutné upozornit na to, že ne všechny potíže v kognitivní oblasti jsou důsledkem nádorového onemocnění a jeho léčby. V některých případech se mírné kognitivní poruchy vyskytují sekundárně, jako důsledek psy-

chických problémů spojených s onkologickou léčbou. Mezi zmíněné psychologické problémy patří zejména působení dlouhodobého stresu, dlouhotrvající omezení běžných sociálních aktivit dítěte a přetrvávající úzkosti až deprese.

Kognitivní deficit

Kognitivní funkce lze charakterizovat jako neurobehaviorální funkční systémy (7), které se vztahují k příjmu, uchování a využívání informací. Pro pochopení rozsahu kognitivních poruch je užitečné následující rozdělení kognitivních schopností:

- receptivní funkce (výběr, udržení, třídění a integrace informací)
- paměť
- učení
- myšlení
- expresivní funkce.

Receptivní funkce představují jednoduché počítky a složitější vjemy, které se procesem vnímání stávají součástí paměti. Poruchy vnímání se označují jako agnózie. Expresivní funkce jsou mluvení, kreslení a psaní, manipulace s materiálem, gestikulace nebo výraz tváře. Jejich poruchy se označují jako apraxie (mezi ně patří dysartrie, afázie, dysgrafie atp.) Podmínkou kognitivních funkcí je určitá úroveň vědomí a pozornosti (8).

Kognitivní deficit lze charakterizovat jako funkční narušení v určité oblasti kognitivních funkcí, které může být reverzibilní. Zpravidla se hovoří o kognitivním deficitu v souvislosti s určitým typem onemocnění, v rámci něhož se vyskytuje (např. kognitivní deficit u schizofrenie, kognitivní deficit u akutní cévní mozkové příhody). Jako měřitelná jednotka může být kognitivní deficit definován jako hodnota dvou a více standardních odchylek od běžné populační normy (9) podle věku, a pokud možno i podle vzdělání (8).

Závažné následky v podobě neurokognitivního deficitu po léčbě dětských nádorů byly na základě mnoha studií (10, 11, 12, 13) rozpoznány a potvrzeny zejména u pacientů s mozkovými nádory, léčených kromě chirurgického zákroku a chemoterapie rovněž radioterapií na CNS. Zvýšenému riziku kognitivních poruch jsou dále vystaveni pacienti s akutní leukémií, u kterých je součástí komplexní terapie také léčba cílená na centrální nervový systém (systémová a intratekální chemoterapie, low-dose radioterapie mozku).

U nádorových onemocnění, léčených konvenčními dávkami systémové chemoterapie, nebyly následky v podobě poruch kognitivních funkcí jednoznačně prokázány. Některé studie dospělých pacientů však nasvědčují tomu, že i v některých případech léčby systémovou chemoterapií dochází k poškození kognitivních funkcí. Tyto poruchy byly na základě výzkumů identifikovány v průběhu a po léčbě onemocnění rakovinou prsu (14). Kognitivní deficit je v odborném žargonu nazýván jako „chemobrain“ anebo „chemotherapy fog.“

Důležitým faktem je, že ne všichni pacienti jsou ohroženi rizikem vzniku kognitivního deficitu ve stejné míře. Mimo faktory vlastního onemocnění (mozkový nádor, leukemická infiltrace apod.) a podávané onkologické léčby hrají jistě roli i faktory individuální vnímavosti ke vzniku kognitivních poruch, které zmiňujeme níže.

Z hlediska trvání lze kognitivní poruchy dělit na krátkodobé (akutní) a dlouhodobé.

1. Akutní kognitivní porucha

Na vzniku náhlé kognitivní dysfunkce se může kromě chemoterapie podílet silný emoční stres spojený s diagnózou onkologického onemocnění a jeho léčbou, podávání sedativ, antiemetická terapie, anémie, silná únava a vyčerpání, nedostatečná hormonální produkce nadledvinek a štítné žlázy, elektrolytické dysbalance, farmakologicky indukovaná amnorea (emoční rozlady způsobují obtíže v koncentraci a celkové zhoršení výkonnosti) atd. Mnohé z těchto vlivů vymizí v průběhu onkologické terapie a spolu s tím dochází ke zlepšení kognitivních funkcí.

2. Dlouhodobý kognitivní deficit

Jako méně zřetelné, avšak v důsledku významnější se ukazují dlouhodobé změny kognitivního fungování, které jsou ovlivněny vlastní cytostatickou léčbou. Dosavadní výzkum ukazuje, že charakter kognitivních dysfunkcí je spíše difúzní. Nepříznivé změny mohou postihovat celou řadu oblastí, například verbální a vizuální paměť, exekutivní funkce, pozornost a schopnost koncentrace. Stupeň kognitivního deficitu je ve srovnání např. s Alzheimerovou demencí nebo mozkovým traumatem poměrně mírný. Výzkum kognitivních poruch u nádorových onemocnění je komplikován jejich multifaktoriální závislostí. Při hodnocení dlouhodobých změn je důležité, aby u všech studií byl kontrolován vliv intervenujících proměnných jako je deprese, úzkost a únava (14).

U dětí je zapotřebí brát při posuzování jejich kognitivních schopností v úvahu další intervenující faktory jako je vývojové hledisko a kvalita rodinného prostředí (rodinná resilience, rodičovská opora, mentální zdraví rodičů, 15, 16, 17).

Kognitivní deficit u dětských onkologických pacientů byl nejčastěji identifikován v níže uvedených oblastech (podle 11, 12, 18, 19, 20). Zatím není dostatečně objasněno, zda jsou uvedené potíže reverzibilní a do jaké míry je lze kompenzovat farmakologicky anebo kognitivní rehabilitací.

- 1) Pozornost.
- 2) Verbální a nonverbální krátkodobá paměť.
- 3) Vizuosmotorické dovednosti, grafomotorika.
- 4) Obecná inteligence.
- 5) Poruchy učení (týká se zejména čtení, jazykových schopností, matematických schopností).
- 6) Receptivní a expresivní fatické schopnosti.
- 7) Vývojová zralost.

Někteří autoři rozlišují tzv. primární symptomy (core symptoms), mezi něž patří porucha pozornosti, rychlost zpracování informací apod., od symptomů sekundárních, jako jsou pokles intelektu nebo nižší dosažené vzdělání (21).

Faktory ovlivňující vznik kognitivního deficitu

V souvislosti se sledováním efektu onkologické léčby lze identifikovat faktory, které mají signifikantně nepříznivý vliv na kognitivní funkce. Autoři dánské studie, která byla provedena se 133 dětskými pacienty s mozkovým nádorem, se pokusili stanovit hlavní prediktory kognitivního deficitu jako důsledku nádorového onemocnění a jeho léčby. Jde o: počátek onemocnění v raném věku, lokalizace onemocnění v mozkových hemisférách, léčba hydrocefalu (zavedení shunt) a radioterapie (22).

Rizika kognitivního deficitu jsou spojena jak s faktory biologickými (typ nádoru a způsob léčby, genetická vnímavost

k neurokognitivnímu poškození chemoterapií - oblast tzv. „gene-environment“ interakcí), tak i s faktory psychologickými (vliv sekundárních psychologických obtíží, jako důsledek poruch adaptace). Pro efektivní rehabilitaci v případech problémů v oblasti kognitivních funkcí je důležité rozpoznat jejich původ.

1) Biologické faktory

a) Radioterapie

Nejvýraznější negativní vliv na kognitivní funkce má radioterapie na kranium, zvláště u malých dětí. Nutnost vysoké dávky radioterapie je spojena s typem onemocnění – např. embryonální nádory CNS jako medulloblastom, ependyoblastom či pinealoblastom jsou často metastatické a vyžadují vyšší dávky radioterapie na kraniospinální osu než nádory gliálního původu nebo sarkomy hlavy a krku s postižením neurokrania.

b) Lokalizace onemocnění a rozsah onemocnění spolu s rozsahem operačního zákroku.

V případech mozkových nádorů, jak zhoubných tak i nezhooubných, patří mezi rizikové faktory poruch kognitivních funkcí také lokalizace a rozsah onemocnění, které se pojí s rozsahem operačního zákroku. Mezi závažné následky neurochirurgických resekcí výkonů u tumorů cerebella, pontu a mozkového kmene patří syndrom zadní jámy lební (posterior fossa syndrome), jehož výskyt bývá uváděn až u 25% pacientů (23). Tento syndrom je spojen s celou řadou neurologických a psychických komplikací. Jde například o ataxii, hypotonii, poruchy koordinace (paleocerebellární i neocerebellární symptomatologie), mutismus, bizarní až autistické chování, poruchy nálady, rozkolísaná emotivita, výrazná iritabilita a neschopnost dlouhodobějšího volně zacíleného jednání. Syndrom zadní jámy lební se objevuje obvykle do 1-2dnů po neurochirurgickém výkonu a některé z uvedených symptomů mohou po čase zcela vymizet. Jeho prolongovanou formou je cerebellární kognitivně-afektivní syndrom, který nastává v déletrvajícím časovém rozmezí po operacích a jeho symptomy mají zpravidla mírnější charakter. Patří k nim rozličné kognitivní dysfunkce jako poruchy verbální paměti, expresivní řeči, vizuo-prostorových dovedností a zároveň také problémy v oblasti kontroly emocí a chování. Oba zmíněné syndromy byly identifikovány jak u dětí tak i dospělých. Charakter těchto poruch závisí na věku pacienta a lokalizaci tumoru (24, 25)

c) Chemoterapie

Protinádorová chemoterapie (léčba cytostatiky) může vést k poruše neurokognitivních funkcí různými mechanismy: přímou neurotoxicitou, prostřednictvím imunitní zánětlivé odpovědi, případně i mikrovaskulárním poškozením. Prevalence možné poruchy kognitivních funkcí u dětí (od dvou měsíců do 10 let) je dle studií mezi 25–33% (26) a pokles v kognitivních funkcích dosahuje ve srovnání s kontrolní zdravou populací 10–12%. Obecně platí, že čím jsou děti v době léčby chemoterapií mladší, tím je možné postižení závažnější.

d) Kortikosteroidy

Součástí léčby dětí s akutními leukémiemi je i hormonální léčba farmakologickými dávkami kortikosteroidů, u nichž je dlouho znám vliv na psychické funkce – např. poruchy emocí. Zdá se, že léčba kortikosteroidy prednisonem (27, 28)

a dexamethasonem (29) by také mohla mít vliv na vývoj kognitivních poruch.

e) Genetické faktory

Pozorované individuální rozdíly mohou být způsobeny i faktory genetickými. Příkladem může být genetický polymorfismus pro apolipoprotein E (ApoE), kde přítomnost určité varianty genu ($\epsilon 4$) je známým predisponujícím faktorem pro rozvoj Alzheimerovy choroby (30). U nosičů $\epsilon 4$ alely bylo zaznamenáno větší neurokognitivní poškození po úrazech mozku (31), což může ukazovat na roli ApoE v procesu neuronální regenerace. Zaznamenané rozdíly mezi nosiči jednotlivých alel jsou diskrétní a postihují zejména oblasti paměti. Na základě určité podobnosti mezi změnami u Alzheimerovy choroby a u některých lidí po léčbě chemoterapií lze předpokládat, že závažnější neurokognitivní pozdní následky můžeme nalézt u nosičů $\epsilon 4$ alely APOE léčených chemoterapií. Některé studie u dospělých pacientů tuto hypotézu podporují. Ashles a kol. našli signifikantní zhoršení vizuální paměti a prostorových dovedností u nemocných žen léčených chemoterapií pro karcinom prsu a maligní lymfomy, které byly nositelkami $\epsilon 4$ varianty APOE (32). U dětí dosud obdobná data prokázána nebyla, i když výzkum v této oblasti probíhá.

2) Psychologické faktory

Onkologické onemocnění a jeho léčba vyvolává u podskupiny pacientů řadu reaktivních psychických potíží, jež obecně souvisí s dlouhodobě působícím stresem (úzkosti, psychosomatické poruchy, smutek, beznaděj, deprese). Sebehodnotící zprávy onkologických pacientů vykazují pozitivní korelace kognitivních poruch se symptomy deprese, úzkosti a únavy. S nárůstem těchto potíží přímo úměrně klesá výkon v neuropsychologickém testování. Při hodnocení klinického stavu pacienta, jež udává kognitivní poruchy, je proto nutné vyloučit symptomy depresivity, úzkostných poruch, únavy a poruch spánku. V případě, že tyto poruchy budou správně diagnostikovány a léčeny, se s velkou pravděpodobností upraví i potíže v kognitivní oblasti. Je však nutné brát v úvahu i možnost komorbidit kognitivního deficitu, psychiatrické diagnózy a chemoterapeutické léčby. V takovém případě je riziko narušení kognitivních funkcí vyšší a lze očekávat větší intenzitu potíží. Pro identifikování všech psychologických proměnných, které mohou ovlivnit kognitivní výkon při onkologickém onemocnění, je zapotřebí dalších výzkumů.

Intenzita a trvání léčby může mít rovněž přechodný vliv na kognitivní funkce, poněvadž dlouhodobé přerušení školní docházky vede k tomu, že učební schopnosti nejsou trénovány a dojde k oslabení výkonnosti (33).

Na vzniku kognitivního deficitu mají vliv i jiné objektivní proměnné (demografické, osobnostní či psychosociální). Tyto faktory by měly být podrobněji zkoumány, aby bylo možno předem posoudit případné účinky onkologické léčby na kognitivní potenciál každého jedince.

o Věk pacientů

Pro pacienty s CNS tumory a akutní lymfoblastickou leukémií platí, že čím nižší je věk pacientů na počátku léčby, tím vyšší bývá neurokognitivní deficit po jejím ukončení (34, 35, 36, 37, 38).

o Premorbidní stav CNS, úroveň kognitivních funkcí a vzdělání

Úroveň inteligence a stupeň vzdělání se jednoznačně odráží v neuropsychologických testech. Výzkumná data ukazují, že vyšší IQ a úroveň vzdělání mohou omezit negativní vliv mozkového postižení (39). Tento protektivní fenomén, který je nově definován jako „kognitivní rezerva“, může na neuronální úrovni znamenat větší synaptickou hustotu, spojenou s řadu let trvající vyšší kognitivní stimulací. Pojem kognitivní rezerva byl studován v souvislosti např. s Alzheimerovou demencí (40), u onkologických pacientů zatím nebyl přímo prokázán. Naproti tomu premorbidní stav CNS může vytvořit i nepříznivý terén pro sekundární efekt chemoterapeutik. Vyšší vulnerability CNS je spojena s premorbidním výskytem vývojových poruch učení, ADHD syndromem nebo jinými vývojovými poruchami, předchozím mozkovým traumatem nebo jinými onemocněními CNS (epilepsie, ischemie, diabetes).

o Gender efekt

Vyšší riziko vzniku kognitivního deficitu bylo identifikováno u dívek (41, 42, 43, 44, 45), což bylo zaznamenáno zejména u pacientů po léčbě akutní lymfoblastické leukémie. Výsledky neuropsychologických testů byly v případě dívek signifikantně nižší než u chlapců a to jako v oblasti verbální, tak i názorné složky intelektových schopností (46). Prevalence dívek byla kromě kognitivního deficitu zjištěna i v oblasti neuroendokrinních následků léčby (47).

Mechanismus větší predispozice ke vzniku kognitivního deficitu u dívek zatím není detailně vysvětlen. Podobně jako v případě Alzheimerovy demence by tyto rozdíly mohly souviset s rozdílnou rolí apolipoproteinu E u žen a u mužů (48).

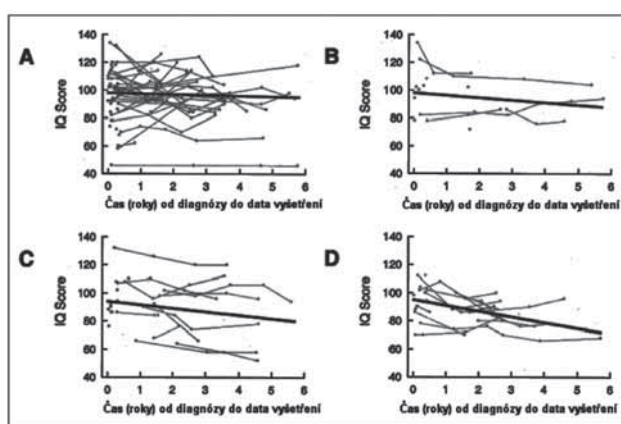
Poznatky o kognitivním deficitu ve vztahu k diagnóze a typu léčby

Pozdní následky zasahující oblast neurokognitivních funkcí se nejčastěji týkají léčby těch malignit, u nichž je jedna nebo více léčebných modalit zacílena na centrální nervový systém (radioterapie na neurokranium nebo intratékální chemoterapie). V největším riziku jsou tedy děti s mozkovými nádory, sarkomy hlavy a krku a akutní leukémií.

Většina dosavadních výzkumů se shoduje v tom, že onkologická léčba vede ke zhoršení pozornosti/schopnosti koncentrace. První závěry byly publikovány výzkumníky z NIH, Bethesda již v 80. letech 20. století (49). Podrobnějšími výzkumy bylo zjištěno, že radioterapie na CNS způsobuje poškození selektivní pozornosti, oslabuje stálost zaměření a zvyšuje distraktibilitu pozornosti (50, 51). S těmito závěry koresponduje zjištění, že vlivem radioterapie dochází k výraznějšímu poškození nedominantní hemisféry oproti dominantní (52, 53). Nedominantní hemisféra má v oblasti koncentrace značný význam: podílí se na výběru předmětu koncentrace, udržuje stálost zaměření a brání opuštění objektu koncentrace (54). K dalším dokumentovaným následkům radioterapeutické léčby patří zhoršení v oblasti pracovní paměti (pracovní paměť je pokládána za značně citlivou na radioterapii), v jehož důsledku nastávají poruchy efektivního zpracovávání informací (55).

Negativní účinky radioterapie ve vztahu k jednotlivým kognitivním funkcím je však obtížné jednoznačně vymezit u nádorových onemocnění mozku, poněvadž radioterapie je ob-

vykle součástí multimodální léčby, která zpravidla zahrnuje neurochirurgický zákrok, systémovou chemoterapii, případně intratékálně aplikovanou chemoterapii. Kromě toho je třeba vzít v potaz možnost, že kognitivní deficit vznikl v souvislosti s přímým poškozením mozkové tkáně samotným nádorem, sekundárními epileptickými záchvaty, ischemickým postižením a tlakovými změnami v důsledku rozvoje hydrocefalu. Míra postižení kognitivních funkcí závisí u dětí nejen na aplikované dávce záření a cílovém objemu ozařované tkáně, ale dle četných studií také na věku v době radioterapie. Zvláště závažným zjištěním je i fakt, že pokles intelektu se prohlubuje s odstupem od ukončení protinádorové léčby. Aplikace nižších dávek záření a cílenějších radioterapeutických zásahů (konformní radioterapie) vedlo k menšímu kognitivnímu deficitu (44, 56, 57, 58). Názorně to ilustruje graf č.1. (59). (Graf č.1.)



Graf č.1.: Předpokládaný pokles (tlustá čára) inteligenčního kvocientu (IQ) u dětí po léčbě medulloblastomu CNS léčených dvěma rozdílnými dávkami radioterapie na kraniospinální osu (RT) dle rizikovitosti nádoru. A. děti starší 7 let standardního rizika (dávka RT 23,4 Gy; pokles IQ – 0,42 bodu/rok, nesignifikantní); B. děti starší 7 let vysokého rizika (dávka RT 36 Gy; pokles IQ – 1,56 bodu/rok, NS); C. děti mladší 7 let standardního rizika (dávka RT 23,4 Gy; pokles IQ – 2,41 bodu/rok, signifikantní $P < 0,05$); D. děti mladší 7 let vysokého rizika (dávka RT 36 Gy; pokles IQ – 3,71 bodu/rok, $P < 0,01$); (dle Mulhern R.K. et. Al (2005) Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *JCO*, 23, 5511-19)

Radioterapie je spolu s neurochirurgickým zákrokem (a někdy i spolu s chemoterapií) klíčovou modalitou u mnoha dětí s maligními mozkovými nádory, která může zajistit dlouhodobé přežití pacientů. Snahou současného výzkumu je na podkladě prediktivních faktorů identifikovat skupinu pacientů, u nichž se možné snížit dávku radioterapie na CNS případně u dětí raného věku odložit radioterapii do pozdějších let, kdy je mozková tkáň již zralejší, a to při zachování léčebné efektivity.

U dětí s akutní leukémií jsou používány signifikantně nižší dávky radioterapie než u dětí léčených s mozkovými nádory, nicméně i u nich byly zaznamenány kognitivní dysfunkce. Nejčastěji je v této souvislosti zmiňován deficit v oblasti pozornosti a názorné inteligence. Tato zjištění korelují se záznamy z magnetické rezonance a neurofyziologickými nálezy. Stejně jako u dětí s mozkovými nádory závisí rozsah a intenzita těchto potíží na radiační dávce a věku dítěte v době léčby. Jako nejvíce ohrožená skupina pacientů se jeví dívky mladší pěti let (5).

Mimo radioterapii se na poškození kognitivních funkcí podílí

u dětí s leukémií i systémová chemoterapie, zejména léčba antimetabolitem methotrexátem (MTX). Podle některých autorů (60, 61) jsou nepříznivé důsledky systémového podávání methotrexátu o dávce přesahující 1g/m² srovnatelné s radioterapií na CNS o dávce 18Gy. V případě nižších dávek MTX svědčí dostupné výzkumy o zlepšujícím se trendu (narušení kognitivních funkcí není tak výrazné a nemá konzistentní charakter(62). Výzkumné závěry ohledně kognitivního deficitu vlivem methotrexátu však nejsou zcela jednoznačné. Existují i studie, v nichž nebyl u dětských pacientů zjištěn žádný signifikantní kognitivní deficit, přestože byli vystaveni intratékálnímu nebo vysokodávkovanému intravenóznímu podávání methotrexátu (63).

Zhruba dvě třetiny studií, zahrnujících děti s akutní lymfoblastickou leukémií, zachytily deficit v různých oblastech kognitivních funkcí. Uváděny jsou například: problémy v úlohách vyžadujících schopnost abstrakce, poruchy při osvojování matematických dovedností (64), narušení funkce nedominantní hemisféry a poruchy aritmetických dovedností (65), poruchy v oblasti vizuální a verbální krátkodobé paměti (66), verbální paměti a kódování (67) a deficit pozornosti (68). Podle charakteru nejčastěji popisovaných kognitivních poruch dochází v případě radioterapie na CNS a chemoterapie methotrexátem k relativně závažnějšímu poškození v oblasti nedominantní mozkové hemisféry oproti dominantní (53, 69). Většinou se jedná o dílčí postižení kognitivních funkcí, které se nemusí projevit rozdílem v celkovém intelektovém skóre.

Vztah mezi konvenční systémovou chemoterapií a postižením kognitivních funkcí u dětských pacientů nebylo možné přes všechny indicie a objektivní výskyt poruch kognice po léčbě dosud jednoznačně prokázat (60, 63).

První výzkum v ČR, zaměřený na zkoumání vlivu konvenční systémové chemoterapie na neurokognitivní funkce u dětí a dospívajících, byl realizován na Klinice dětské onkologie FN Brno 2005-2007 (70). Výsledky studie neprokázaly, že by u dětských pacientů docházelo k závažnějšímu poškození kognitivních schopností vlivem konvenční systémové chemoterapie. Naopak bylo zřejmé, že zvýšený zájem a podpora ze strany rodiny a okolí pomáhá nemocnému kompenzovat řadu negativních aspektů souvisejících s léčbou, a je tak významným faktorem pro zlepšování a rehabilitaci školních a psychosociálních schopností dítěte.

Prevence a rehabilitace kognitivního postižení

V oblasti péče o pacienty s neurokognitivním deficitem po onkologické léčbě se uplatňují dva základní přístupy.

a) Preventivní

Jde o snahu redukovat neuropsychologickou toxicitu léčby. Míra poškození neurokognitivních funkcí vlivem radioterapie závisí na radiační dávce, ozářeném objemu a stupni vývoje mozku, respektive věku dítěte v době ozáření. Nejohroženější skupinou jsou děti věkové kategorie pod 3 a zejména pod 1 rok. Proto radioterapie CNS v této věkové kategorii není zpravidla standardní součástí protokolů, nebo je aplikována selektivně vybraným pacientům s krajně nepříznivou prognózou, či až při progresi po chemoterapii. Novější radioterapeutické techniky jako konformní radioterapie, radioterapie modulovaným svazkem záření (IMRT) také přispívají k redukcii neurotoxicity tím, že zpřesňují záření a zmenšují objem ozářené okolní zdravé tkáně mimo vlastní nádor. Ně-

keré recentní studie počítají také se snížením celkové dávky podané radioterapie na kraniospinální osu u přesně definovaných skupin pacientů standardního rizika (44, 71). Otázkou ovšem zůstává, zda nebude očekávaná redukce neurotoxicity vykoupena větším procentem léčebných selhání.

b) Rehabilitační

Týká se pacientů, u nichž již v důsledku léčby ke kognitivnímu postižení došlo. Snaží se ho zmírnit přímo pomocí kognitivní rehabilitace či farmakoterapie nebo nepřímo spoluprací s okolím pacienta ve snaze ulehčit návrat do normálního života.

Existuje několik základních typů rehabilitační péče:

1) Farmakoterapie kognitivních poruch po onkologické léčbě.

V posledních 50-ti letech byla testována řada látek se stimulačními účinky u syndromu ADHD (hyperaktivita spojená s poruchou pozornosti). Významným představitelem je methylphenidát hydrochlorid (MPH), což je smíšený agonista dopaminových a noradrenalinových receptorů se stimulačním účinkem (72). Vykazuje silnou závislost dávka-efekt, která vede ke zlepšování většiny kognitivních funkcí. Terapie MPH nejvíce ovlivňuje bdělost a udržení pozornosti (73), ale ke zlepšení dochází i u reakčního času, percepčních schopností apod. Klinická účinnost MPH je stejná u obou pohlaví, nežádoucí účinky jsou minimální. Pozitivní ovlivnění vyššího řádu kognitivních funkcí (řešení problémů, jazykových schopností) je však spíše vzácné (74). Nevýhodou je, že látka účinkuje jen při podávání, po vysazení se mohou původní potíže znovu objevit. MPH patří mezi psychostimulancia a jeho dlouhodobé užívání může vyvolávat závislost.

Většina dat ohledně MPH pochází ze studií s dětmi po traumatech mozku, avšak tyto informace mohou být relevantní i pro populaci onkologických pacientů, zejména pro děti a adolescenty s ALL či nádory CNS. Tito jedinci vykazují často neuropsychologické poruchy obdobného charakteru. Rizikem užívání tohoto léku pro onkologické pacienty je možnost váhového úbytku, proto jej nelze doporučit pro pacienty s velmi nízkým BMI.

Mezi další látky s předpokládaným pozitivním efektem na kognitivní funkce u onkologických pacientů patří dexmethylphenidát. Studie s tímto lékem prokázala významné zlepšení v paměťové oblasti a snížení navratelnosti u pacientek po léčbě nádorů prsu a ovaria ve srovnání s kontrolní skupinou, které bylo podáváno placebo (75). Rovněž u různých derivátů erythropoetinu se projevily neuroprotektivní účinky, jež jsou vysvětlovány zvýšenou produkcí antiapoptogenních proteinů (76).

V souvislosti s touto problematikou je diskutováno též použití některých protizánětlivých léků a moderních antidepresiv, konkrétně sertralin a fluoxetin (77).

2) Klinicko-psychologický přístup

Podstatou odborné nápravy kognitivního deficitu je kvalitní psychologické vyšetření. Umožní zjistit rozsah poškození, jeho vývoj v čase (jsou-li prováděna kontrolní vyšetření), osobnostní charakteristiky pacienta, případné sklony k depresi, úzkost, kvalitu rodinného zázemí a subjektivní pohled pacienta na vlastní problémy. Na základě vyšetření je možné sestavit tréninkový a rehabilitační plán individuálně pro ka-

dého pacienta. V České Republice v současné době neexistují oficiální standardy přístupu a péče o pacienty s kognitivním deficitem po onkologické léčbě. Stejně tak chybí centrum, které by se touto problematikou komplexně zabývalo (existují obdobná pracoviště pro pacienty s psychiatrickou poruchou, pacienty po mozkové příhodě či pacienty s demencí). Záleží tedy na konkrétním odborníkovi (psycholog, psychiatr, neuropsycholog), jaké prostředky nápravy zvolí. Komplexní péče o pacienta včetně kognitivní rehabilitace bývá často omezena pouze na prostředí kliniky a období aktivní protinádorové léčby, po jejím ukončení zpravidla nepokračuje. Záleží pak čistě na zájmu a informovanosti pacienta, jeho rodiny či učitele, jaký postoj k případným přetrvávajícím obtížím zvolí.

V USA se pro kognitivní rehabilitaci onkologických pacientů, zejména dětí s ALL a mozkovými nádory, osvědčily metody používané u jedinců po traumatech mozku, neboť obě skupiny vykazují podobné neuropsychologické problémy (55). Nejužívanější systém tzv. kognitivní rehabilitace u dětí s neurokognitivním deficitem po prodělaném onkologickém onemocnění vytvořili Butler a Copeland z Oregon Health Science University (2002).

Jejich program (*Cognitive Remediation Program*) se skládá ze tří částí a užívá techniky a metody z oboru klinické psychologie, psychologie speciálního vzdělávání a rehabilitace po traumatech mozku.

1) První částí je Metoda tréninku pozornosti, která je založena na počítačovém programu se speciálně vyvinutými úkoly na procvičování různých složek pozornosti. Program automaticky přizpůsobuje obtížnost úkolů schopnostem pacienta a vyhodnocuje jeho reakce. Tréninkový kurz tvoří více než 20 dvouhodinových lekcí (78).

2) Z oboru psychologie speciálního vzdělávání je využíváno pomoci osobního asistenta/terapeuta, který pacientovi vytváří individuální rehabilitační plán, sleduje jeho pokroky, silné a slabé stránky a pomáhá mu celý program zvládnout.

3) Z praxe klinické psychologie je aplikován kognitivně behaviorální přístup, jehož cílem je změnit obvykle negativní pohled pacientů na své problémy, dále je to psychotherapeutická podpora, trénink odolnosti vůči stresu, snaha o vytvoření realistického, pozitivního a optimistického sebedefinice, učí jak zvládnout nadměrné psychické rozrušení, atd.

Další vědci se zaměřili na pacienty po onkologické léčbě, kteří udávali především problémy s učením. Kerns a Thomson vyvinuli paměťový kompenzační přístroj pro adolescenty s těžkým postižením paměti po léčbě mozkového nádoru. Jedná se o speciální zápisník, který obsahuje různé složky jako je „kalendář“, „harmonogram věcí, které je třeba udělat“, část sloužící „orientaci v prostoru i čase“, apod. Po důkladném zaškolení se tento zápisník stává pro dospívajícího každodenní školní pomůckou. Při dlouhodobém používání přístroje sice nedošlo k výraznému zlepšení paměti při kontrolních testech, avšak svým majitelům velmi usnadňuje běžný život a školní práci. (79).

3) Spolupráce s rodinou a vzdělávacími institucemi

Za velmi významnou a nedílnou součástí rehabilitačního programu je považována spolupráce s rodiči, příbuznými a učite-

li dítěte (80). Jejím základem je podání detailních informací o problémech dítěte, o rehabilitačním programu a poskytnutí návodů, jak dítěti/dospívajícímu pomoci zvládnout novou životní situaci, aniž by docházelo ke zmenšování jeho kompetencí. Výše popsanému programu kognitivní nápravy se věnuje sedm nejvýznamnějších pracovišť dětské onkologie v USA. (69). Pilotní data výzkumu efektivity tohoto programu jsou velmi povzbudivá, výsledky prokázaly významné zlepšení výkonových testů u pacientů ve srovnání s iniciálním vyšetřením (55).

Spolupráce se školami pacientů by měla být běžnou součástí péče o pacienty na onkologických klinikách, a to zejména u těch pacientů, kteří po léčbě trpí neurologickými problémy, smyslovými poruchami anebo neurokognitivním deficitem. Potíže v uvedených oblastech mohou významně ovlivnit schopnost dítěte fungovat v běžném školním prostředí. Většina pedagogů není vzhledem k relativní vzácnosti onkologických onemocnění o těchto závažných následcích informována a může mít tendenci chybně interpretovat chování těchto dětí. Pokud nejsou pozdní následky zcela zřejmé, pedagogové mohou snadno označit tyto děti například za lenivé, "duchem mimo" anebo je považují za nemotivované ke školní práci (81). V našich podmínkách je spolupráce se školou spíše v kompetenci rodičů, následnou péči o dítě mohou převzít kliničtí psychologové nebo pedagogicko-psychologické poradny.

Závěr:

Poruchy neurokognitivních funkcí po prodělané léčbě dětské malignity jsou jedním z nejčastějších zdravotních problémů po léčbě a vyskytují se u téměř 20% vyléčených pacientů (82).

Problematika kognitivních poruch je velmi komplexní, což znesnadňuje identifikaci jejich příčin a volbu vhodných intervenčních strategií. Mimo vlastní diagnózu nádorového onemocnění a jeho léčbu se na jejich vzniku podílejí osobnostní rysy dítěte, jeho premorbidní psychologický status, kvalita rodinného prostředí (rodinná resilience, rodičovská opora, mentální zdraví rodičů), a také schopnost vyrovnání se s diagnózou nádorového onemocnění a rizikem rozvoje možných pozdních následků léčby.

Ne všichni bývalí dětské onkologičtí pacienti jsou ve stejném riziku rozvoje těchto poruch. Zatímco někteří se po léčbě adaptují velmi dobře, jsou schopni se plně navrátit ke vzdělávacím i zájmovým aktivitám a obnovit širší sociální vztahy,

u jiných se mohou tyto poruchy rozvinout a významným způsobem kompromitovat kvalitu života. U části z nich (10% ze všech léčených v dlouhodobé remisi nemoci) tak vede porucha kognitivních funkcí k významnému snížení výkonu ve škole a v práci a u cca 1,5% (82) dochází k těžké poruše kognitivních funkcí s potřebou specializované odborné péče a s výrazně sníženou schopností vzdělatelnosti a nalezení zaměstnání, neschopnosti samostatného bydlení a soběstačnosti, což má významné socioekonomické a psychosociální dopady.

Současný výzkum v oblasti neurokognitivních následků léčby dětských malignit je založen na rostoucí spolupráci lékařských a společenských věd (onkologie, neurologie, neuropsychologie, psychoonkologie, zobrazovací metody a další).

Pro identifikaci těch přeživších, kteří se mohou v budoucnu potýkat se závažnými psychologickými problémy po ukončení onkologické léčby, je výhodná multidisciplinární organizace follow-up péče zahrnující i rutinní psychologický screening dětských (a následně dospělých) bývalých onkologických pacientů. Z klinického hlediska je významné, že pro somatické potíže pacienti mnohem častěji vyhledají odbornou péči, což umožňuje podchytit i hrozící psychopatologii. Psychologický screening implementovaný do následné péče po ukončení léčby pro dětskou malignitu (survivor clinic) dokáže identifikovat přeživší se signifikantními problémy (distress), kteří potřebují další podrobnější vyšetření (83, 84).

Stejně jako jsou třeba pravidelné aktualizace již etablovaných doporučených postupů v chemoterapii, jsou ve stále větší míře potřebné i obdobné doporučené postupy v oblasti zlepšování duševního zdraví (mental health guide-lines) v průběhu a po ukončení nádorového onemocnění. Pro poznání determinant rozvoje kognitivních a psychosociálních poruch po onkologické léčbě a přesné určení individuální míry rizika a stanovení individuálního plánu neurokognitivní rehabilitace je nezbytné longitudinální sledování všech dětí a mladistvých od doby diagnózy nádorového onemocnění až do dospělosti s cílem identifikovat evidence-based data, které by umožnila intervence snižující riziko těchto poruch. Poznání takových efektivních intervencí a jejich prověření v klinických studiích je nezbytným předpokladem toho, co lze považovat za cíl všech vyléčených onkologických pacientů – návrat k takové kvalitě života, kterou měli před propuknutím nádorového onemocnění.

Zpracováno s podporou GAČR 406/05/0603 a 406/07/1384

Literatura:

- Varni, J.W., Katz, E.R., Colegrove, R. a kol. (1994). Perceived social support and adjustment of children with newly diagnosed cancer. *J Dev Behav Pediatr*, 15(1),20-6.
- Koutecký J., Kabičková E., Starý J. (2002). *Dětská onkologie pro praxi*. Praha, Triton.
- Reis L.A.G, Eisner M.P., Kosary C.L. et al (2001): *SEER Cancer Statistics Review*. National Cancer Institute, Bethesda, MD: 1973-1998.
- Izraeli, S., Rechavi, G. (2004). Cancer in Children – an Introduction. In: Kreitler, S., Weyl Ben Arush, M.(Eds.):*Psychosocial Aspects of Pediatric Oncology*. England, Chichester:Wiley,3-9.
- Mackie, E., Hill, J., Kondryn, H. et al. (2000). Adult psychosocial outcomes in long term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms'tumour: a controlled study. *Lancet, Apr 15*, 355(9212), 1310-4.
- Tabori, U, Sung, L., Hukin, J. A kol.(2006). Distinctive clinical course and pattern of relapse in adolescents of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64, 2, 402 - 407.
- Lezak M., (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Preiss M., (2005). Měření kognitivního deficitu. *Psychiatrie* 9(2):97-99.
- Green M.F., Nuechterlein K.H., Gold J.M. a kol. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56:301-307.

10. Meadows, A.T., Gordon, J. & Massari, D.J., et al. (1981). Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 2, 8254, 1015-1018.
11. Duffner, P.K., Cohen, M.E. (1991). Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer, Part II: Clinical consequences. *Pediatr Neurol* 7, 4, 237-242.
12. Stehbens, J.A., Kaleita, T.A. & Noll, R.B. (1991). CNS prophylaxis of childhood leukemia: what are the long-term neurological, neuropsychological, and behavioral effects? *Neuropsychol Rev* 2, 2, 147-177.
13. Roman, D.D., Sperduto, P.W. (1995). Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31, 4, 983-998.
14. Ashles, T.A., Saykin, A.J. (2002). Breast Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction. *Clinical Breast Cancer*, 3., str.84 - 90.
15. De Clercq, B., De Fruyt, F., Koot, H.M., Benoit, Y. (2004). Quality of Life in Children Surviving Cancer: A Personality and Multi-Informant Perspective. *Journal of Pediatric Psychology*, 29, 8, 579-590.
16. Vance Y.H., Morse R.C., Jenney M.E., Eiser C., (2001). Issues in Measuring Quality of Life in Childhood Cancer: Measures, Proxies, and Parental Mental Health. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42, 5, 661-667.
17. Orbuch, T.L., Parry, C., Chesler, M., Fritz, J., Repetto, P. (2005). Parent-child relationships and quality of life: Resilience among childhood cancer survivors. *Family Relations*, 54, 2, 171-183.
18. Glauser, T.A., Packer, R.J. (1991). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 7, 1., 2-12.
19. Packer, R.J., Meadows, A.T. & Rorke, L.B. (1987). Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 15, 5, 241-253.
20. Rodgers, J., Britton, P.G. & Morris, R.G. (1992). Memory after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 6, 3, 266-268.
21. Mulhern, R.K., Palmer, S.L. (2003). Neurocognitive late effects in pediatric cancer. Review. *Curr Probl Cancer*, Jul-Aug, 27(4), 177-97.
22. Reimers, T.S., Ehrenfels, S. & Mortensen, E.L. (2003). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. *Med Pediatr Oncol* 40, 1, 26-34.
23. Robertson, P.L., Muraszko, K.M., Holmes, E.J. et al. (2006). Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* Dec 105 (6), 444 - 51.
24. Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., Schmahnmann, J.D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123, 1041 - 1050.
25. Turkel a kol. (2004). Case Series: Acute Mood Symptoms Associated With Posterior Fossa Lesions in Children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16, 4, 443 - 445.
26. Levin, T., Kissane, D.W. (2006). Psychooncology – the state of its development in 2006. *Eur. J. Psychiat*, 20 (3), 183-197.
27. Waber, D.P., Shapiro, B.L. & Carpentieri, S.C. (2001). Excellent therapeutic efficacy and minimal late neurotoxicity in children treated with 18 grays of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia: a 7-year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 87-01. *Cancer* 92, 1, 15-22.
28. Kaleita, T.A., Reaman, G.H. & MacLean, W.E. (1999). Neurodevelopmental outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group report. *Cancer* 85, 8, 1859-1865.
29. Waber, D.P., Carpentieri, S.C., Klar, N. et al. (2000). Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *Journal of paediatric Hematology/Oncology*, 22, 206 - 213.
30. Richard, F., Amouyel P (2001). Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 412 (1), 1-12.
31. Liberman, J.N., Stewart, W.F., Wesnes, K. et al. (2002). Apolipoprotein E epsilon 4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology*, 58(7):1038-44.
32. Ahles, T.A., Saykin, A.J., Noll W.W. et al. (2003): The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-oncology*, 12(6):612-9
33. Williams, K.S., Ochs, J., Williams, J.M. et al. (1991). Parental report of everyday cognitive abilities among children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Psychol* 16, 1, 13-26.
34. Cohen, B.H., Packer, R.J & Siegel, K.R. (1993). Brain tumors in children under 2 years: treatment, survival and long-term prognosis. *Pediatr Neurosurg* 19, 4, 171-179.
35. Mulhern, R.K., Hancock, J. & Fairclough, D. (1992). Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Med Pediatr Oncol* 20, 3., 181-191.
36. Radcliffe, J., Bunin, G.R. & Sutton, L.N. (1994). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood medulloblastoma and other non-cortical tumors: age-dependent effects of whole brain radiation. *Int J Dev Neurosci* 12, 4., 327-334.
37. Roman, D.D., Sperduto, P.W. (1995). Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31, 4, 983-998.
38. Silber, J.H., Radcliffe, J. & Peckham, V. (1992). Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 10, 9., 1390-1396.
39. Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford Press.
40. Mori, E., Hirono, N. & Yamashita, H. (1997). Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 154, 18-24.
41. Butler, R.W., Rizzi, L.P. & Bandilla, E.B. (1999). The effects of childhood cancer treatment on two objective measures of psychological functioning. *Children's health Care*, 28, 311 - 327.
42. Leung, W., Hudson, M., Zhu, Y., Rivera, et al. (2000). Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia*, 14, 1185 -1190.
43. Palmer, S.L., Goloubeva, O., Reddick, W.E. et al. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: A longitudinal analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2302 - 2308.
44. Ris, M.D., Packer, R., Goldwein, J., Jones-Wallace, D. et al. (2001). Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 3470 - 3476.
45. Spencer, J. (2006). The Role of Cognitive Remediation in Childhood Cancer Survivors Experiencing Neurocognitive Late Effects. *Journal of Pediatrics Oncology Nursing*, 23, 321-325.
46. Mulhern, R.K. (1994). Neuropsychological late effects. In Bearison, D.J., Mulhern, R.K. (Eds.): *Pediatric Psychooncology. Psychological Perspectives on Children with Cancer*. New York: Oxford University Press.
47. Waber D.P., Urion, D.K., Tarbell, J. et al. (1990). Late effects on central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32, 238-427.
48. Azad, N.A., Al Bugami, M., Loy-English, I. (2007). Gender differences in dementia risk factors. *Gen Med Jun* 4(2), 120-9.
49. Brouwers, P., Riccardi, R., Poplack, D. et al. (1984). Attentional deficits in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 325 - 336.
50. Lockwood, K.A., Bell, T.S., & Colegrove, R.W. (1999). Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 24, 55-56.
51. Rodgers, J., Horrocks, J., Brotton, P.G. et al. (1999). Attentional ability among survivors of leukemia. *Archives of Disease in Childhood*, 80, 318-323.
52. Butler, R.W., Copeland, D.R. (2002). Attentional processes and their remediation in children treated for cancer: A literature review and the development of a therapeutic approach. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 113 - 124.
53. Fletcher, J.M., Copeland, D.R. (1988). Neurobehavioral effects on central nervous system prophylactic treatment of cancer in children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychological*, 10, 495 - 538.
54. Posner, M.I., Raichle, M.E. (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library. Butler, R.W., Mulhern, R.K. (2005).

- Neurocognitive interventions for Children and Adolescents surviving Cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, 30, 65-78.
55. Butler, R.W., Mulhern, R.K. (2005). Neurocognitive interventions for Children and Adolescents surviving Cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, 30, 65-78.
 56. Packer, R.J., Meadows, A.T. & Rorke, L.B. (1987). Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 15, 5, 241-253.
 57. Mulhern, R.K., Kepner, J.L. & Thomas, P.R. (1998). Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16, 5, 1723-1728
 58. Packer, R.J., Goldwein, J. & Nicholson, H.S. (1999). Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17, 7, 2127-2136.
 59. Mulhern, R.K., Palmer, S.L., Merchant, T.E. et al. (2005). Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *JCO*, 23, 5511-5519.
 60. Brown, R.T., Madan-Swain, A. & Pais, R. (1992). Chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: cognitive and academic sequelae. *J Pediatr* 121, 6, 885-889.
 61. Ochs, J., Mulhern, R. & Fairclough, D. (1991). Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol* 9, 1, 145-151.
 62. Butler, R.W., Hill, J.M. & Steinherz, P.G. (1994). Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. *J Clin Oncol* 12, 12, 2621-2629.
 63. Kingma, A., Van Dommelen, R.I. & Mooyaart, E.L. (2002). No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *J Pediatr Hematol Oncol* 24, 2, 106-114.
 64. Brown, R.T., Madan-Swain, A., Walco, G.A., et al. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *Journal of Pediatric Psychology*, 23, 333 - 340.
 65. Espy, K.A., Moore, I.M., Kaufmann, P.M. et al. (2001). Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study. *Journal of Pediatric Psychology*, 26, 1-9.
 66. Hill, D.E., Ciesielski, K.T. & Sethre-Hofstad, L. (1997). Visual and verbal short-term memory deficits in childhood leukemia survivors after intrathecal chemotherapy. *J Pediatr Psychol* 22, 6, 861-870.
 67. Waber DP, Tarbell NJ, Fairclough D, et al. (1995). Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial radiation requires an accomplice. *J Clin Oncol* 13 (10): 2490- 6, 1995.
 68. Moleski, M. (2000). Neuropsychological, neuroanatomical and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 603-630.
 69. Butler, R.W., Copeland, D.R. (1993). Neuropsychological effects of central nervous system prophylactic treatment in childhood leukemia: Methodological considerations. *Journal of Pediatric Psychology*, 18, 319 - 338.
 70. Pilát, M., Pavelková, K., Vlčková I., Bajčiová, V., Kepák T., Mazánek, P., Štěrba, J., Jelínek, M.: Změny v oblasti kognitivních funkcí u dětí a dospívajících léčených chemoterapií. *XVII. konference dětských hematologů a onkologů ČR a SR, 16. - 18. 11. 2007 Špindlerův Mlýn*. ISBN 978-80-86225-36-9.
 71. Packer RJ, Sutton LN, et al. (1989). A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-years results. *J Neurosurg*, 70, 707-713.
 72. Weber, P., Lutschg, J. (2002). Methylphenidate treatment. *Pediatric Neurology*, 26, 261-266.
 73. Rapport, M.D., Denny, C., DuPaul, G.J. et al. (1994). Attention deficit disorder and methylphenidate: Normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 882-893.
 74. Brown R.T., Madan-Swain A, Walco GA et al. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J Pediatr Psychol* Oct;23(5):333-340.
 75. Rovner, S.L. (2005). Cancer's Toll on the Brain, *Chemical and Engineering News*, 83 (37), 33-35.
 76. O'Shaughnessy JA. (2002). Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer. Suppl* 3, 116-20.
 77. Fleishman, S.B. (2004) Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr*: (32), 119-23.
 78. Sohlberg, M.M., Mateer, C.A. (1996). *Attention Process Training II. (APT-II)*. Puyallup, WA: Association for Neuropsychological Research and Development.
 79. Kerns, K.A., Thomson, J. (1998). Case study: Implementation of a compensatory memory system in a school age child with severe memory impairment. *Pediatric Rehab.*, 2, 77-87.
 80. Armstrong, F.D., Blumberg, M.J., Toledano, S.R. (1999). Neurobehavioral issues in childhood cancer. *School Psychology Review*, 28, 194-203.
 81. Mulhern, R.K., White, H., Phipps, S. (2004). In: Kreitler, S., Weyl Ben Arush, M. (Eds.): *Psychosocial Aspects of Pediatric Oncology*. England, Chichester: Wiley, 9-43.
 82. Geenen, M.M., Cardous-Ubbink, M.C., Kremer, L.C.M. et al. (2007). Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*, 297(24), 2705-2715.
 83. Recklitis, C., O'Leary, T., Diller, L. (2003). Utility of routine psychological screening in the childhood cancer survivor clinic. *Journal of Clinical Oncology*, 21(5), 787-792.
 84. Landier, W., Bhatia, S., Eshelman D.A. et al. (2004). Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long-term Follow-up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*, 22, 24, 4979-4990.

Korespondenční adresa:
Irena Vlčková
Ulička 18
623 00 Brno 23

Došlo / Submitted: 24. 4. 2008
Přijato / Accepted: 6. 8. 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.

FAKTORY PREDIKUJÍCÍ SELHÁNÍ ADJUVANTNÍ HORMONOTERAPIE U KARCINOMU PRSU, STUDOVANÉ NA SOBORU PACIENTEK LÉČENÝCH TAMOXIFENEM.

FACTORS PREDICTING FAILURE OF ADJUVANT HORMONOTHERAPY OF BREAST CARCINOMA. A STUDY IN TAMOXIFEN TREATED PATIENTS.

PETRAKOVÁ K.¹, NENUTIL R.², GRELL P.¹, FABIAN P.², ZICHOVÁ I.², SVOBODA M.¹, PALÁCOVÁ M.¹, VYZULA R.¹

¹KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²ODDĚLENÍ ONKOLOGICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ PATOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn

Východiska: V souvislosti se zaváděním inhibitorů aromatázy do adjuvantní léčby karcinomu prsu je často diskutována možnost predikce selhání léčby tamoxifenem z parametrů primárního nádoru. Proto jsme se pokusili ověřit některé z nich, uváděné v této souvislosti, v retrospektivní studii. **Materiál a metody:** Z pacientek klinického stadia I-III operovaných pro karcinom prsu na MOÚ v letech 1998-2000 byly vyhledány případy léčené v adjuvanci tamoxifenem pro dobu 5 let, případně do relapsu onemocnění. Na složených blocích z archivního parafinového materiálu, z těchto 179 případů byla provedena imunohistologická stanovení estrogenového receptoru alfa (ER), progesteronového receptoru (PR) a Ki67. Dále byla vyšetřena in-situ hybridizací amplifikace Her-2 a genu pro cyklin D1. **Výsledky:** 54 pacientek relabovalo během sledování. Z klasických prognostických parametrů jsou v jednorozměrné regresní analýze bezpříznakového přežití významnými rizikovými faktory přítomnost více než tří uzlinových metastáz (RR=4,5 p<0,001) a grade 3 (RR=2,3 p=0,035). Z biologických parametrů zvyšují riziko relapsu zejména amplifikace cyklinu D1 (RR=3,06 p<0,001), amplifikace Her-2 (RR=2,4 p=0,002) a negativita PR (RR=2,1 p=0,013). Ve vícerozměrném regresním modelu však vymizel význam negativity PR (RR=1,6 p=0,128) a vedle klinického stadia III proti I-II (RR=2,6 p=0,003) se uplatnila jen amplifikace cyklinu D1 (RR=2,7 p=0,001) a amplifikace Her-2 (RR=2,1 p=0,014). Pokud byly pacientky s adjuvantní chemoterapií posuzovány odděleně (N=77), žádný z klinickopatologických ani biologických rizikových parametrů nedosáhl statistické významnosti ani v jednorozměrné analýze. Ve vícerozměrné analýze pacientek bez adjuvantní chemoterapie (N=102) se vedle klinického stadia III proti I a II (RR=6,9 p=0,001) uplatnila významně pouze amplifikace Her-2 (RR=4,5 p=0,001). **Závěr:** Výsledky potvrzují prioritu klinického stadia jako prediktoru selhání adjuvantní léčby u pacientek s ER pozitivními nádory. Jako významné biologické parametry se jeví amplifikace Her-2 a amplifikace cyklinu D1. Jejich prediktivní hodnota však klesá pokud je pacientkám podána adjuvantní chemoterapie. Nelze tedy vyloučit, že cyklin D1 je spíše prognostickým, než prediktivním faktorem selhání adjuvantní léčby tamoxifenem.

Klíčová slova: karcinom prsu, tamoxifen, Her-2 geny, Cyklin D1, progesteron, receptory, přežití po terapii bez příznaků nemoci.

Summary

Background: The latest clinical trials indicate better performance of aromatase inhibitors, compared to tamoxifen, in adjuvant hormone-therapy of breast carcinoma. The identification of molecular markers, predicting resistance to tamoxifen, could help to identify patients, which are most likely to benefit from aromatase inhibitors in up-front adjuvant hormone-therapy. **Material and methods:** Tissue microarrays were constructed from archival paraffin blocks of primary tumors of 179 patients with estrogen receptor positive operable breast carcinoma in stage I-III, subsequently treated with tamoxifen for five years or until relapse, with at least 7 years follow up available. The amplifications of Her-2 and cyclin D1 genes were evaluated by fluorescence in-situ hybridization. The level of progesterone receptor (PR) and Ki67 were estimated by immunohistochemistry. **Results:** 54 of above patients recurred during follow up. In univariate analysis of disease free survival, the presence of more than three nodal metastases (RR=4,5 p<0,001), grade 3 (RR=2,3 p=0,035), cyclin D1 (RR=3,06 p<0,001) and Her-2 (RR=3,06 p<0,001) amplifications were identified as significant risk factors, together with the negativity of PR (RR=2,1 p=0,013). In multivariate analysis, only clinical stage III (RR=2,6 p=0,003), cyclin D1 (RR=2,7 p=0,001) and Her-2 (RR=2,1 p=0,014) amplifications proved significant. In 77 patients who received adjuvant chemotherapy no statistically significant risk factor was identified. In multivariate analysis of 102 patients without adjuvant chemotherapy only stage III (RR=6,9 p=0,001) and Her-2 amplification (RR=4,5 p=0,001) were confirmed. **Conclusion:** The advanced clinical stage, cyclin D1 and Her-2 gene amplifications represent factors, predicting the failure of adjuvant tamoxifen treatment, but their predictive value is much lower in patients receiving adjuvant chemotherapy. This fact indicates, they can reflect the common biological aggressiveness of tumor and need not to be tamoxifen specific.

Key words: breast cancer, tamoxifen, Her-2 genes, Cyclin D1, progesterone, receptors, disease free survival.

Úvod

Přibližně 70% karcinomů prsu exprimuje v době diagnózy estrogenové (ER) a/nebo progesteronové (PR) receptory, které jsou dnes nejdůležitějším a jediným standardně vy-

šetřovaným prediktivním faktorem pro hormonální léčbu. Výsledky klinických studií opakovaně potvrdily přínos adjuvantní léčby tamoxifenem proti placebu. Pětiletá adjuvantní léčba tamoxifenem snižuje mortalitu o 28% a ri-

ziko kontralaterálního karcinomu prsu o 50% u žen s pozitivními estrogenovými receptory (1). V současnosti však začínají tamoxifen v adjuvantní léčbě nahrazovat inhibitory aromatázy třetí generace, ke kterým patří anastrozol, letrozol a exemestan. Stanovení molekulárních markerů, které by pomohly predikovat léčebnou odpověď na tamoxifen a byly by vhodné pro rutinní vyšetření, je nanejvýš žádoucí.

Mnohé molekulární a genetické mechanismy mohou hrát roli v mechanismu rezistence na léčbu tamoxifenem. Nejvíce diskutovaným a zkoumaným genetickým markerem je overexpresi onkogenu HER-2 na podkladě amplifikace. Řada prací potvrdila její význam v prognóze onemocnění ale i možné účasti na vzniku rezistence k hormonální léčbě tamoxifenem.(2,3) Tento fakt je vysvětlován interferencí signálních drah receptorů pro růstové faktory (např. EGFR, HER-2, IGFR1 a další), které mohou fosforylovat AF-1 doménu ER. Tato fosforylace může proběhnout jak cestou Ras/MEK/MAPK kinázové signální dráhy, tak i cestou PI3K/Akt kinázové signální dráhy (4). K nejvíce citovaným patří De Laurentiisova metaanalýza 12 klinických studií s hormonální léčbou metastatického onemocnění karcinomu prsu, ve které hodnotili klinickou odpověď v závislosti na expresi HER-2. Metaanalýza prokázala horší klinickou odpověď pacientek s metastatickým onemocněním a overexpresí HER-2 na hormonální léčbu. Relativní riziko pouze pro pacientky léčené tamoxifenem bylo 1.33 (95% CI, 1.20-1.48; $p < 0.00001$) (5). Výsledky těchto prací zvažoval ve svém doporučení pro adjuvantní hormonální léčbu postmenopauzálních žen i panel odborníků na konferenci v St Gallen 2007. Iniciální léčbu inhibitory aromatázy doporučil u pacientek s vyšším rizikem nebo u pacientek s overexpresí HER-2. (6)

Druhým nejčastěji diskutovaným, navíc rutinně stanoveným markerem rezistence k tamoxifenu je stav PR. Několik klinických studií předpokládá, že vysoká signalizace růstových faktorů může být spojena s poklesem exprese absolutních hladin ER a PR u karcinomu prsu (7). Aprino a spolupracovníci publikovali v roce 2005 zajímavé výsledky retrospektivní studie. 11399 pacientek bylo léčeno v adjuvanci tamoxifenem. U pacientek ER+/PR+ nebyla exprese HER1 ani HER2 spojena s kratším intervalem bez nemoci nebo celkovým přežíváním. Na rozdíl od toho u pacientek s nádory ER+/PR- byla overexprese HER1 i HER2 spojena se signifikantně kratším přežíváním bez nemoci. Výsledky studie podporují hypotézu, že exprese PR je náhradním markerem pro měření aktivity signální dráhy HER1 a/nebo HER2 (8).

Chromozom 11 obsahuje úsek 11q13, který je bohatý na onkogeny a který je amplifikovaný asi u 15% primárních karcinomů prsu (9). Nejvíce studovaným onkogenem této oblasti je CCND1, který kóduje regulační protein buněčného cyklu protein cyklin D1. Kromě toho, že působí na vstup buněčného cyklu do fáze G1 má i funkci, která je nezávislá na cdk (cyclin dependent kinase). Jednou z nich je i aktivace ER alfa nezávislá na ligandu, která se děje přímou vazbou. Může tím způsobit necitlivost nádoru na antiestrogenní léčbu (10).

Předpokládaným mechanismem podpory tamoxifenové rezistence mutací p53 je zejména „gain of function“, tedy

onkogenní účinek některých mutovaných forem p53, projevující se zejména zvýšením exprese EGFR, IGFR, myc a VEGF. Uplatnit se může i pozorované zvýšení exprese MDR-1 (multidrug resistance) genu, případně blokování apoptózy (11).

Další signální dráha, která může ovlivňovat aktivitu ER, je signální dráha PIK3 (phosphatidyl-inositol-3-OH kinase). Jednou z komponent signální dráhy PI3K je serin/threonin protein kináza AKT, aktivace které má proliferaci a antiapoptotický účinek. Studie in vitro předpokládají, že ER alfa se může vázat s p85a, která je regulační podjednotkou PI3K, což vede k aktivaci dráhy AKT (12). AKT může být cílem signálních drah i pro jiné receptory, jako IGF-1R, EGFR a HER-2. Vzájemný vztah ER a PIK3 je reciproční a tak PI3K aktivuje AKT, která fosforyluje ER a způsobuje jeho aktivaci (13).

Naším cílem bylo najít prediktivní markery rezistence na tamoxifen. V naší přechodí práci (14) jsme vycházeli z toho, že jejich zastoupení by mělo být relativně vysoké ve vzorcích nádorů, které vyrostly při léčbě tamoxifenem a případně i v primárních nádorech následovaných relapsem, ve srovnání s neselektovanými nádory. Takto jsme identifikovali amplifikaci Her-2, amplifikační cyklinu D1 a negativitu PR. V nyní předkládané studii jsme se pokusili tyto parametry ověřit multiparametrickou analýzou rozsáhlejšího souboru, zahrnující i sledované pacientky bez dokumentovaného relapsu onemocnění a kompletní klinicko-patologické parametry.

Materiál a metody

Výběr pacientek

Z pacientek klinického stadia I-III operovaných pro primární karcinom prsu na MOÚ v letech 1998-2000 s dostupnými parafinovými bloky primárního nádoru byly vyhledány případy léčené v adjuvanci tamoxifenem pro dobu 5 let nebo do relapsu onemocnění, bez ohledu na případnou adjuvantní chemoterapii a/nebo radioterapii. Takto bylo vyhledáno celkem 192 pacientek. Ve 13 případech nebyla následujícím postupem potvrzena pozitivita estrogenového receptoru (tamoxifen nasazen na základě stanovení z cytosolu) a pro hodnocení bylo dále uvažováno jen 179 pacientek.

Zpracování materiálu

Z vyhledaných archivních parafinových bloků byly pomocí manuálního tissue arrayeru TA1 (A. Fintajsl, Brno) zpracovány složené parafinové bloky (tissue microarrays, dále TMA) na kterých byla běžným způsobem po oživení antigenem v 0,01 M citrátovém pufru pH 6,0 provedena imunohistologická stanovení estrogenového receptoru alfa (dále ER), progesteronového receptoru A+B (dále PR) a Ki67 pomocí králičích monoklonálních protilátek (Labvision, USA). Vazba protilátek byla detekována sekundární protilátkou s polymerovým systémem značeným peroxidázou UltraVision LP (Labvision, USA) a diaminobenzidinem (DAKO, Dánsko). Amplifikace Her-2 a cyklinu D1 byla stanovena pomocí in-situ hybridizace lokus specifických a centromerických DNA prób (Abbott, USA). Podrobnosti o reagencích a protokolech uvádí tabulka č. 1. V případě nereprezentativnosti nebo ztráty materiálu v TMA bylo vyšetření provedeno na původním bloku.

původní práce

Imunohistologie	Výrobce, klon	Ředění	Hodnocení
ER	Labvision, SP1	1:4000	5% a více zbarvených jader pozitivní
PR	Labvision, SP2	1:3000	5% a více zbarvených jader pozitivní
Ki67	Labvision SP6	1:3000	Nad 20% zbarvených jader silně pozitivní
Hybridizace	Průba	Protokol	Hodnocení
Her-2/neu	Abbot PathVysion HER-2 DNA Probe Kit	Dle výrobce	Poměr lokus specifického signálu ku centromerickému nad 2:1 pozitivní (50 jader)
Cyklin D1	Abbott Vysis LSI Cyclin D1/CEP11	Dle výrobce	Poměr lokus specifického signálu ku centromerickému nad 2:1 pozitivní (50 jader)

Tabulka č. 1.: Přehled protilátek, hybridizačních prób a protokolů

Statistická analýza

Byla použita analýza kontingenčních tabulek (Pearsonův chí kvadrát test, případně pro tabulky 2x2 Fisherův test). Pro spojité parametry byl použit t-test a U-test. Křivky přežití byly hodnoceny dle Kaplan-Meiera, jednorozměrnou a vícerozměrnou Coxovou regresí.

Výsledky

Jednorozměrná analýza klinickopatologických a biologických parametrů vzhledem k bezpříznakovému přežití.

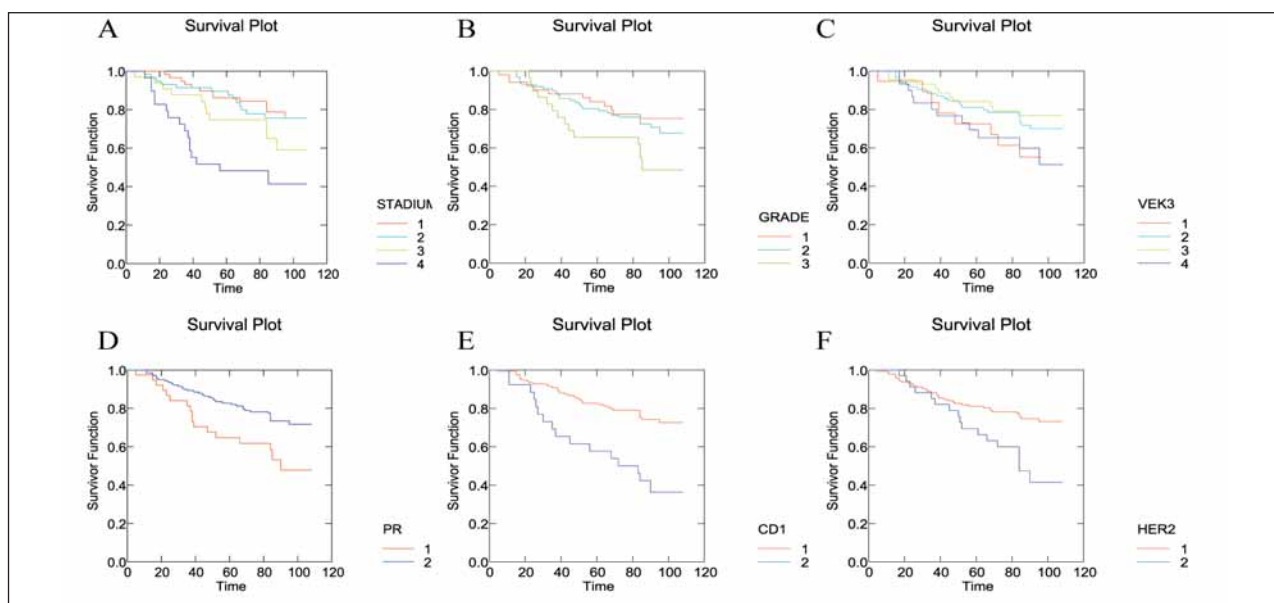
Z jednorozměrné analýzy (tabulka č. 2, obr. č. 1) jednoznačně vyplývá priorita přítomnosti a případně počtu metastáz v axilárních uzlinách jako prediktoru relapsu, případně spolu s gradem. Z biologických parametrů se významně uplatňuje amplifikace genu pro cyklin D1, amplifikace Her-2 a negativita PR. Pacientky pod 46 a nad 70 let mají relapsů relativně více, ve druhé skupině se mohlo uplatnit nepodání adjuvantní chemoterapie (podána zde jen ve 3 případech z 31)

Jednorozměrná analýza však není vzhledem k významným vzájemným závislostem sledovaných parametrů zcela relevantní. V našem souboru šlo zejména o korelaci mezi výskytem uzlinových metastáz na jedné straně a PR negativitou spolu s Her-2 amplifikací na straně druhé. Tyto závislosti jsou přehledně sumarizovány v tabulce č. 3.

Parametr	Škála	Bez relapsu (N=125)	Relabující (N=54)	Statistická významnost
Věk	průměr (SD), medián	58,6 (10,3) 58	57,7 (11,8) 56	p=0,606 (t-test)
	Pod 46	11 (8,8%)	8 (14,8%)	
	46-60	61 (57,5%)	24 (57,1%)	
	61-70	34 (27,2%)	10 (16,4%)	
Velikost	Nad 70	19 (15,2%)	12 (31,1%)	
	pT1	73 (58,4%)	25 (46,3%)	p=0,145 (Fisher)
Uzlinové metastázy	pT2-3	52 (41,6%)	29 (53,7%)	p=0,089 (Kaplan-Meier)
	pN1	66 (52,8%)	16 (29,6%)	p= 0,003*(chi kvadrát)
Klinické stadium	pN1	48 (38,8%)	24 (44,4%)	p<0,001*(Kaplan-Meier)
	pN2+3	13 (10,4%)	14 (25,9%)	
	I	46 (36,8%)	13 (24,1%)	p=0,001*(chi kvadrát)
Grade	IIA	45 (40,2%)	13 (34,2%)	p<0,001*(Kaplan-Meier)
	IIB	21 (16,8%)	12 (22,2%)	
	III	13 (10,4%)	16 (29,6%)	
Histologický typ	1-2	109 (87,2%)	40 (74,1%)	p=0,003 (Fisher)
	3	16 (12,8%)	14 (25,9%)	p=0,031*(Kaplan-Meier)
	Lobulární + smíšený	45 (36,0%)	17 (22,7%)	p=0,904 (chi kvadrát)
Chemoterapie	Duktální NOS	71 (56,8%)	33 (68,2%)	
	Mucinózní a papilární	6 (4,8%)	3 (4,5%)	
	Medulární	3 (2,4%)	1 (4,5%)	
Radioterapie	Ano	49 (39,2%)	28 (51,9%)	p=0,322 (Fisher)
	Ne	76 (60,8%)	26 (48,1%)	p=0,478 (Kaplan-Meier)
PR A+B	Ano	101 (80,8%)	43 (72,7%)	p=0,856 (Fisher)
	Ne	24 (19,2%)	11 (27,3%)	p=0,952 (Kaplan-Meier)
Ki67	Pozitivní	104 (88,1%)	37 (72,4%)	p=0,045*(Fisher)
	Negativní	21 (11,9%)	17 (27,6%)	p=0,012*(Kaplan-Meier)
Cyklin D1 FISH	20% a více	48 (38,4%)	28 (48,1%)	p=0,102 (Fisher)
	pod 20%	77 (61,6%)	26 (54,5%)	p=0,094 (Kaplan-Meier)
	Amplifikace	10 (8,0%)	16 (29,6%)	p=0,001*(Fisher)
Her-2 FISH	Bez amplifikace	115 (92,0%)	38 (70,4%)	p<0,001*(Kaplan-Meier)
	Amplifikace	16 (12,8%)	18 (33,3%)	p=0,003*(Fisher)
	Bez amplifikace	109 (87,2%)	36 (66,7%)	p=0,004*(Kaplan-Meier)

Tabulka č. 2: Jednorozměrná analýza klinických a biologických parametrů, * p<0,05

Další komplikace do hodnocení může vnášet adjuvantní chemoterapie. Jako příklad lze uvést rozdíl ve vlivu adjuvantní chemoterapie na výskyt relapsu při rozdělení souboru podle přítomnosti uzlinových metastáz (obr. č. 2). Zatímco pacientky bez metastáz přežívají po podání adjuvantní chemoterapie relativně hůře (jedná se zřejmě o důsledek přítomnosti dalších rizikových faktorů pro které byla chemoterapie indikována), u pacientek s pozitivními uzlinami je zřejmý benefit z podání chemoadjuvance. Negativní vliv Her-2 amplifikace na benefit z adjuvantní léčby tamoxifenem se pak uplatňuje pouze u pacientek které



Obr. 1.: Bepříznakové přežití v souboru podle vybraných parametrů, 1A Stadium 1=I (N=59) 2=IIA (N=58) 3=IIB (N=33) 4=III (N=29) p<0,001, 1B Grade 1 (N=51) 2 (N=98) 3 (N=30) p=0,031 pro 1+2 proti 3, 1C Věk 1 pod 45 (N=19) 2 46-60 (N=85) 3 61-70 (N=44) 4 nad 70 (N=31), 1D PR 1=negativní (N=38) 2=pozitivní (N=141) p=0,012, 1E Cyklin D1 amplifikace 1 ne (N=153) 2 ano (N=26) p<0,001, 1F Her-2 amplifikace 1 negativní (N=145) 2 pozitivní (N=34) p=0,004

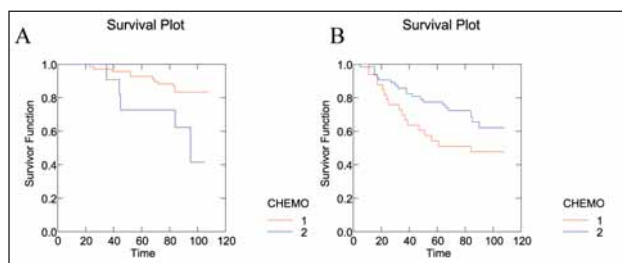
původní práce

nedostaly chemoterapii (obr. č. 3). Vliv negativity PR (obr. č. 4) a amplifikace cyklinu D1 (obr. č. 5) však zřejmě není na podání adjuvantní chemoterapie tolik závislý.

	Grade	PT	pN	PR neg.	Ki67 vysoké	Cyklin D1 amplifikace
pT	pozitivní					
	p=0.059					
PN (0 proti 1 a více)	pozitivní	pozitivní				
	p=0.289	p<0.001*				
PR negativita	pozitivní	pozitivní	pozitivní			
	p=0.630	p=0.162	p=0.048*			
Ki67 vysoké	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní		
	p<0.001*	p=0.651	p=0.832	p=0.580		
Cyklin D1 amplifikace	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	
	P=0.594	p=0.397	p=0.928	p=0.198	p=0.005*	
Her-2 amplifikace	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní	negativní
	P=0.004*	p=0.087	p=0.028*	p<0.035*	P=0.045*	p=0.081

Tabulka 3: Vzájemné korelace klinicko-patologických a biologických parametrů v souboru

V horním řádku je vyznačen přítomný trend závislosti, v dolním hodnota pro statistickou významnost. * p<0.05

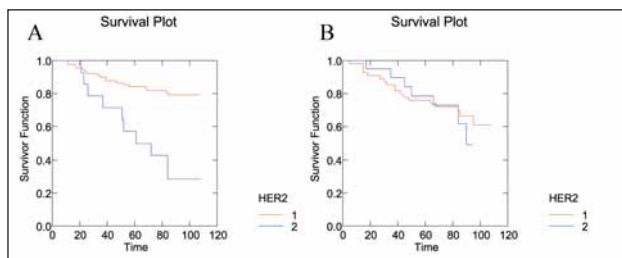


Obr. 2: Souvislost podání adjuvantní chemoterapie s bezpříznakovým přežitím v závislosti na výskytu uzlinových metastáz

Chemoterapie 1 ne 2 ano

2A pN0 p=0,021 (N1=71 N2=11)

2B pacientky s pozitivními uzlinami p=0,051 (N1=33 N2=64)

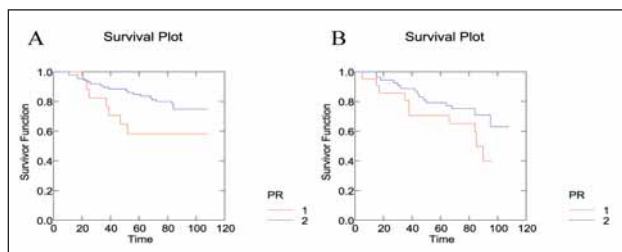


Obr. 3: Souvislost Her-2 amplifikace s bezpříznakovým přežitím při rozdělení souboru podle podání adjuvantní chemoterapie

Her-2 amplifikace 1 ne 2 ano

3A chemoterapie ne p<0,001 N1=90 N2=14)

3B chemoterapie ano p=0,055 (N1=55 N2=20)

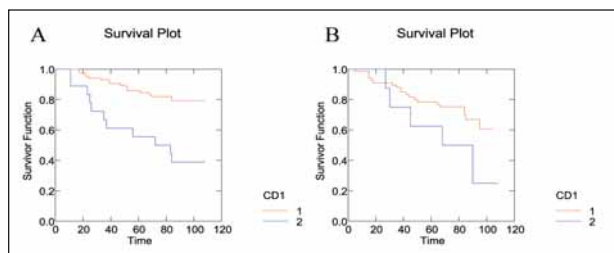


Obr. 4: Souvislost stavu progesteronového receptoru s bezpříznakovým přežitím v závislosti na podání chemoterapie.

PR 1 negativní 2 pozitivní

4A chemoterapie ne p=0,071 (N1=17 N2=87)

4B chemoterapie ano p=0,132 (N1=21 N2=54)



Obr 5: Souvislost amplifikace cyklinu D1 s bezpříznakovým přežitím v závislosti na podání chemoterapie

Cyklin D1 amplifikace 1 ne 2 ano

5A chemoterapie ne p<0.001 (N1=86, N2=18)

5B chemoterapie ano p=0.151 (N1=67 N2=8)

Výsledky jednorozměrné analýzy Coxovou regresí (tabulka č. 4) jsou obdobné. Zvýšení relativního rizika relapsu je zřejmě u pacientek v pokročilejším klinickém stadiu a s vyšším gradem nádoru. Z biologických parametrů se uplatňuje amplifikace cyklinu D1 a Her-2, spolu s PR negativitou.

Parametr	Riziková kategorie / Referenční kategorie	Relativní riziko (95% IS) p	p-hodnota
VI k	<45 let / >45 let a <60 let	0.58 (0.26; 1.30) p	0.187
	>60 let / >45 let a <60 let	1.12 (0.62; 1.99) p	0.712
Chemoterapie	ano / ne	1.39 (0.82; 2.38) p	0.223
	2-3 / 1	1.56 (0.91; 2.66) p	0.106
pT	1 / 0	2.09 (1.11; 3.94) p	0.022
	2 / 0	4.55 (2.06; 10.05) p	<0.001
	3 / 0	2.61 (0.87; 7.83) p	0.086
Grade	2 / 1	1.24 (0.63; 2.44) p	0.531
	3 / 1	2.30 (1.06; 4.98) p	0.035
Stadium	IIA / I	1.09 (0.50; 2.34) p	0.835
	IIB / I	1.89 (0.86; 4.15) p	0.113
	III / I	3.65 (1.75; 7.61) p	0.001
CD1	amplifikace/ bez amplifikace	3.06 (1.70; 5.49) p	<0.001
Her 2	amplifikace/ bez amplifikace	2.42 (1.37; 4.27) p	0.002
PR	negativní/ pozitivní	2.08 (1.17; 3.70) p	0.013
Ki67	nad 20%/ pod 20%	1.60 (0.94; 2.73) p	0.086

Tabulka 4: Vliv rizikových faktorů na bezpříznakové přežití u pacientek s karcinomem prsu identifikovaný jednorozměrným Coxovým modelem.

Pokud se však pacientky posuzují odděleně podle podání adjuvantní chemoterapie, pak pouze ve skupině bez chemoterapie (tabulka č. 5) jsou rizikové faktory statisticky významné.

Parametr	Riziková kategorie / Referenční kategorie	Relativní riziko (95% IS)	p-hodnota
Věk	<45 let / >45 let a <60 let	0.46 (0.10; 2.22)	0.335
	>60 let / >45 let a <60 let	1.80 (0.76; 4.28)	0.184
pT	2-3 / 1	2.15 (1.02; 4.53)	0.043
pN	1/0	3.31 (1.37; 7.99)	0.008
	2/0	9.49 (3.45; 26.15)	<0.001
	3/0	6.72 (1.48; 30.41)	0.013
Grade	2 / 1	0.72 (0.31; 1.67)	0.442
	3 / 1	1.92 (0.70; 5.29)	0.206
Stadium	IIA / I	1.61 (0.60; 4.34)	0.342
	IIB / I	1.85 (0.50; 6.84)	0.356
	III / I	8.79 (3.44; 22.45)	<0.001
Cyklin D1	amplifikace/ bez amplifikace	3.99 (1.87; 8.54)	<0.001
Her-2	amplifikace/ bez amplifikace	4.37 (2.01; 9.49)	<0.001
PR	negativní/ pozitivní	2.11 (0.89; 4.98)	0.088
Ki67	nad 20%/ pod 20%	1.70 (0.81; 3.57)	0.161

Tabulka 5: Vliv rizikových faktorů na bezpříznakové přežití u pacientek s karcinomem prsu identifikovaný jednorozměrným Coxovým modelem – pacientky bez adjuvantní chemoterapie.

Ve skupině s adjuvantní chemoterapií jsou trendy zvýšeného rizika vesměs zachovány, jsou však méně výrazné a v naší sestavě nedosahují statistické významnosti. (tabulka č. 6).

původní práce

Parametr	Riziková kategorie / Referenční kategorie	Relativní riziko (95% IS)†	p-hodnota
Vi k	<45 let / >45 let a <60 let	0.67 (0.26; 1.72)†	0.410
	>60 let / >45 let a <60 let	0.71 (0.21; 2.44)†	0.592
pT	2-3 / 1	1.00 (0.46; 2.18)†	0.996
pN	1 / 0	0.74 (0.27; 2.05)†	0.568
	2 / 0	1.14 (0.31; 4.27)†	0.842
	3 / 0	0.68 (0.13; 3.52)†	0.648
Grade	2 / 1	3.40 (0.78; 14.86)†	0.104
	3 / 1	4.20 (0.89; 19.84)†	0.070
Stadium	IIB / I + IIA *	1.68 (0.64; 4.43)†	0.294
	III / I + IIA *	1.60 (0.64; 3.96)†	0.313
Cyklin D1	amplifikace/ bez amplifikace	2.16 (0.81; 5.73)†	0.122
Her 2	amplifikace/ bez amplifikace	1.29 (0.58; 3.00)†	0.550
PR	negativní/ pozitivní	1.87 (0.85; 4.13)†	0.120
Ki67	nad 20%/ pod 20%	1.27 (0.58; 2.76)†	0.554

Tabulka 6: Vliv rizikových faktorů na bezpříznakové přežití u pacientek s karcinomem prsu identifikovaný jednorozměrným Coxovým modelem – pacientky s adjuvantní chemoterapií.

* Stadia I a II musela být sloučena z důvodu malého počtu pacientek ve stadiu I.

Víceozměrná analýza klinickopatologických a biologických parametrů vzhledem k k bezpříznakovému přežití Coxovou regresí.

Do víceozměrné analýzy byly zahrnuty parametry významné v jednorozměrné analýze. Parametr pN nebyl použit vzhledem k významné korelaci s klinickým stadiem. Při analýze celého souboru (tabulka č. 7) se významné prediktory relapsu redukovaly na klinické stadium, amplifikaci cyklinu D1 a Her-2. Negativita progesteronového receptoru se jako samostatný významný rizikový faktor neprojevila. Ve skupině bez podání adjuvantní chemoterapie však víceozměrný model identifikoval pouze klinické stadium a Her-2 amplifikaci jako samostatné významné prediktory relapsu (tabulka č. 8).

Parametr	Riziková kategorie / Referenční kategorie	Relativní riziko (95% IS)†	p-hodnota
Grade	3 / 2 + 1	1.46 (0.77; 2.76)†	0.241
Stadium	III / I+II	2.62 (1.40; 4.91)†	0.003
Cyklin D1	amplifikace/ bez amplifikace	2.74 (1.51; 4.96)†	0.001
Her 2	amplifikace/ bez amplifikace	2.11 (1.17; 3.83)†	0.014
PR	nad 20%/ pod 20%	1.61 (0.87; 2.96)†	0.128

Tabulka 7: Vliv rizikových faktorů na bezpříznakové přežití u pacientek s karcinomem prsu identifikovaný víceozměrným Coxovým modelem v celém souboru.

Parametr	Riziková kategorie / Referenční kategorie	Relativní riziko (95% IS)†	p-hodnota
Stadium	III / I+II	6.88 (2.73; 17.36)†	<0.001
Cyklin D1	amplifikace/ bez amplifikace	1.57 (0.64; 3.86)†	0.322
Her 2	amplifikace/ bez amplifikace	4.50 (1.91; 10.60)†	<0.001

Tabulka 8: Vliv rizikových faktorů na bezpříznakové přežití u pacientek s karcinomem prsu identifikovaný víceozměrným Coxovým modelem u pacientek bez chemoterapie

Závěr

Z klasických prognostických parametrů jsou v jednorozměrné regresní analýze bezpříznakového přežití význam-

nými rizikovými faktory přítomnost více než tří uzlinových metastáz a grade 3 proti gradu 1 a 2. V jednorozměrném modelu zvyšují riziko relapsu z biologických parametrů zejména amplifikace cyklinu D1, amplifikace Her-2 a negativita PR. Při hodnocení jednorozměrné analýzy je však nutné mít na paměti právě vzájemnou korelaci jednotlivých parametrů (tabulka č.3). Např. Her-2 pozitivní nádory mají podle naší analýzy ve vyšším procentu pozitivní axilární uzliny a bývají ve vyšším procentu PR negativní. To se projeví ve výsledcích víceozměrného Coxova regresního modelu, kde vymizel význam negativity PR a vedle klinického stadia III proti I a II se uplatnila jen amplifikace cyklinu D1 a amplifikace Her-2. Pokud jsme hodnotili pouze pacientky bez adjuvantní chemoterapie, významně se uplatnila pouze amplifikace HER-2.

Diskuse

Při hodnocení prediktivních faktorů ve vztahu k odpovědi na léčbu je potřeba opatrnosti při hodnocení výsledků. Je tedy možné, že tyto biologické markery souvisí spíše s biologickou agresivitou nádoru, nemusí být specifické pro adjuvantní hormonoterapii tamoxifenem, a mohou se uplatnit lépe jako prognostický, než prediktivní faktor. V našem souboru jsme hodnotili prediktivní markery rezistence pouze v souvislosti s tamoxifenem. Více retrospektivních prací potvrdilo prediktivní význam negativity HER-2 ve vztahu k hormonální léčbě tamoxifenem (2,3,5). Je však možné, že se jedná o prediktivní marker rezistence na hormonální léčbu obecně a navíc jde o soubory s omezenou statistickou silou. Velké adjuvantní klinické studie srovnávající adjuvantní léčbu tamoxifenem a IA (např. studie BIG 1-98) zatím nepotvrdily lepší léčebný výsledek IA u pacientek s overexpresí Her-2 nebo negativitou PR (15). Pouze nová analýza klinické studie ATAC (16) v době sledování 100 měsíců, které výsledky byly prezentovány na SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2007, potvrdila přínos léčby IA proti tamoxifenu v parametru doby do rekurence u pacientek s negativním progesteronovým receptorem a to bez ohledu na základní a léčebné charakteristiky jednotlivých podskupin (stav uzlin, předchozí léčba atd.). Další práce by tedy měla být zaměřena na srovnání bezpříznakového přežití vysoce rizikových pacientek, léčených primárně v adjuvanci IA, s obdobnými pacientkami léčenými tamoxifenem, vzhledem k uvažovaným prediktivním parametřům.

Poděkování:

Paní Zině Hanzelkové za zhotovení imunohistologických a hybridizačních preparátů
Doc. RNDr. Ladislavu Duškovi za provedení analýzy dat Coxovou regresí.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/8270-3

Literatura:

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1998. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
2. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty year results of the Naples GUN Randomised Trial: Predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:1039-1046.
3. Dowsett M, Houghton J, Iden C, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Ann Oncol* 2006;17(5):818-26.
4. Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 1995; 270:1491-4.
5. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4741-4748.
6. Goldhirsch A, Wood W.C, Gelber R.D, 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.
7. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:142-53.
8. Arpino G, Weiss H, Lee AV, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1254-61.
9. Ormandy CJ, Musgrove EA, Hui R, et al. Cyclin D1, EMS1 and 11q13 amplification in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:323-335.
10. Fu M, Wang C, Li Z, et al. Cyclin D1: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145:5439-5447.
11. Van Oijen MG, Slootweg PJ. Gain-of-function mutations in the tumor suppressor gene p53. *Clin Cancer Res* 2000;6(6):2138-45.
12. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, et al. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000 Sep 28;407(6803):538-41.
13. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem* 2001;276:9817-9824.
14. Petráková K, Nenutil R, Vyskočil J, et al. Adding the estimation of cyclin D1 gene amplification to the standard panel of predictors in breast carcinoma can significantly improve identification of the tumors resistant to tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 Suppl 1 Abstract 2019
15. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann 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. *JCO* 2007;10:486-492.
16. Forbes J, Cuzick J, Buzdar A, et al. ATAC: 100 month median follow-up (FU) shows continued superior efficacy and no excess fracture risk for anastrozole (A) compared with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 Suppl 1 Abstract 41: 12-13.

Korespondenční adresa:
Hlavní autor: Katarína Petráková
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 65653 Brno
petrakova@mou.cz

Došlo / Submitted: 20. 8. 2008
Přijato / Accepted: 7. 9. 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.

REKANALIZÁCIA PAŽERÁKA PRI POKROČILOM EZOFAGEÁLNO M KARCINÓME

ADVANCED ESOPHAGEAL CARCINOMA RECANALIZATION

MOLNÁROVÁ A.

ONKOLOGICKÝ ÚSTAV SV. ALŽBETY, BRATISLAVA

Souhrn

Karcinóm pažeráka je ochorenie zo zlou prognózou. 5-ročné prežitie je menej ako 20%. Výsledky sú rovnako zlé pri oboch najčastejších histologických typoch epidermoidnom karcinóme aj adenokarcinóme. Chirurgia, externá rádioterapia a chemorádioterapia s kuraťívnym úmyslom sú pre väčšinu pacientov pre pokročilosť ochorenia nedostupné. Dysfágia je najčastejším symptómom ovplyvňujúcim kvalitu života. Dilatácia búžiami alebo balónikom má krátkodobý efekt na dysfágiu, v trvaní niekoľko dní. Nd-YAG laser, APC a fotodynamická terapia majú strednodobý efekt a vyžadujú opakovanie po niekoľkých týždňoch. Dlhší efekt majú brachyterapia a implantácia pažerákového samorozťahného stentu. Implantácia stentu vedie k najrýchlejšiemu ústupu dysfágiu ale neskôr bývajú až v 30% komplikácie vyžadujúce endoskopické zásahy. Brachyterapia má pomalší nástup efektu ale menej komplikácií a má dlhodobý efekt. Brachyterapiu je vhodné ju indikovať pacientom s predpokladanou dobou života väčšou ako 3 mesiace. Najvýznamnejšou kontraindikáciou brachyterapie je tracheoezofageálna fistula.

Kľúčové slová: karcinóm pažeráka, brachyterapia, dlahy.

Abstract

Advanced esophageal carcinoma has poor prognosis with 5-year survival of less than 20%. This poor prognosis is the same for squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Surgical therapy, external radiation and chemotherapy with curative intent are usually impossible because of the advanced disease. Dysphagia is the most frequent symptom affecting quality of life. Bougies or balloon dilation improves dysphagia only short-term (few days). Nd-YAG laser, ACP and photodynamic therapy all have mid-range effect and require repetition after few weeks. Brachytherapy and esophageal self-expanding stent insertion have longer benefit. Stent insertion provides fastest improvement of dysphagia; however, complications in later setting occur in 30% and require further endoscopic treatment. Brachytherapy has slower onset of benefit but has fewer complications and longer benefit. Brachytherapy is suitable for patients with expected lifespan more than 3 months. Most important contraindication of brachytherapy is tracheo-esophageal fistula.

Keywords: brachytherapy, esophageal cancer, splints.

Najväčší výskyt karcinómu pažeráka je v oblasti Linxian v Číne incidencia 183 u mužov a 123 u žien (prepočet na svetový štandard), vysoký výskyt je aj v krajinách strednej Ázie a Afrike. Etiópia figuruje vo svetovej štatistike na prvom mieste medzi krajinami. Príčina takéhoto vysokého výskytu nie je jasná predpokladajú sa najmä faktory socioekonomické a dietetické najmä vysoký príjem horúceho čaju, údených potravín, nitrátov a rôznych alkaloidov a mykotoxínov aj infekcia humánnym papilomavirusom (1,2). V roku 2003 bola v SR incidencia na 100 000 9,3 u mužov a 1,34 u žien. Ročne je to okolo 280 nových prípadov karcinómu ezofágu. V ČR v roku 2005 bola incidencia u mužov 7,6 u žien 1,6 celkove 472 nových prípadov (388 mužov a 84 žien) a zomrelo 377 pacientov (80%) (3,4). V Západnej Európe má najvyšší výskyt oblasť Normandie a Škótsko s incidenciou okolo 20 u mužov (5). Dominantným histologickým typom v krajinách s vysokým výskytom je epidermoidný karcinóm. Incidencia adenokarcinómu ezofágu narastá najmä vo vyspelých krajinách V niektorých západných krajinách v posledných 10 rokoch tvorí adenokarcinóm až 50% všetkých karcinómov ezo-

fágu (6,7). Adenokarcinóm pažeráka pochádza najčastešie z intestinálnej metaplázie ezofageálnej sliznice (Barrettov ezofagus), môže pochádzať aj z povrchových a hlbokých žliazok pažeráka alebo z embryonálneho zostatku glandulárneho epitelu. Podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb a príbuzných zdravotných problémov je pre karcinóm ezofágu štatistická značka C15. Karcinóm, ktorý z pažeráka prerastá na žalúdok (alebo naopak) sa má klasifikovať značkou C16.0 (karcinóm kardia žalúdka). Táto klasifikácia môže rôznou interpretáciou ovplyvňovať vykazovanie adenokarcinómov vychádzajúcich z pažeráka (8,9,10). Klinická symptomatológia závisí od veľkosti a lokalizácie karcinómu, malé malígne tumory nemajú žiadne príznaky a môžu sa zistiť náhodne pri endoskopii. Diagnóza karcinómu pažeráka sa ale zriedkavo podarí vo včasnom štádiu. Väčšina novodiagnostikovaných prípadov je pokročilom štádiu, kedy nádor už spôsobuje klinickú symptomatológiu. Vtedy nádor prerastá do okolia a zvyčajne sú už prítomné vzdialené metastázy. Medián prežitia pacientov s metastázami je 6-8 mesiacov. Tieto fakty sú dané biologickými vlastnosťami karcinómu, ktorý sa ľahko šíri do

okolia, pretože pažerák je dobre vaskularizovaný a nemá serózu, ale aj súvislosťou so socio-ekonomickými faktormi. Karcinóm pažeráka má výraznú koincidenciu s alkoholizmom, fajčením a nízkym ekonomickým statusom chorých. Päťročné prežitie je okolo 10%-15%. Chirurgický zákrok je schopných podstúpiť menej ako 50% všetkých pacientov. V symptomatológii dominuje príznak dysfágie a straty na hmotnosti. Dysfágia môže vzniknúť náhle ale častejšie prichádzajú pacienti s narastajúcimi ťažkosťami v posledných 2-3 mesiacoch. Bolesť pri hltaní - odynofágia je ďalší častý príznak, neskorší príznak je trvalá bolesť pri prerastaní karcinómu do okolitých štruktúr. Hromadenie potravy v pažeráku pri nepriechodnosti vedie k regurgitácii a kašľu. Kašeľ pri príjme potravy býva aj pri tracheobronchiálnej fistule. Krvácanie z tumoru môže spôsobiť hematemézu a melénu. Karcinóm pažeráka metastazuje najčastejšie do uzlín, pečene, pľúc a pleury ale metastázy sa môžu objaviť v ktoromkoľvek orgáne. V stagingu karcinómu ezofágu hrá významnú úlohu medzi zobrazovacími metódami endoskopická ultrasonografia (11,12). Pokiaľ nie je možné chirurgické odstránenie nádoru s nádejou na vyliečenie, tumor vedie svojim rastom u veľkej časti pacientov k uzávre lúmenu pažeráka a postupne k znemožneniu príjmu najprv tuhej a neskôr aj tekutej potravy. V tomto štádiu ochorenia je úlohou paliatívnej medicíny zlepšiť kvalitu zostávajúceho života pacienta. Jedným z cieľov liečby je umožniť pacientovi perorálny príjem potravy. Externá rádioterapia a kombinovaná chemorádioterapia sú často príliš náročné metódy pre pacienta s pokročilou inoperabilnou, metastatickou chorobou s nízkym Karnofski indexom. Na rekanalizáciu uzatvoreného lúmenu pažeráka u inoperabilných pacientov máme tieto možnosti:

Dilatácia

Dilatáciu tumoróznej stenózy môžeme vykonať búčiami alebo balónikom. Výkon sa robí v analgosedácii. Dilatácii búčiami predchádza zavedenie vodiča cez stenózu za endoskopické kontroly. Potom sa po vodiči dilatuje búčiami vždy o 1-2 mm hrubšími, postupne sa dá dosiahnuť až hrúbka 17 mm, ale zvyčajne sa dilatuje do 11-15 mm. Začínať by sa malo búčiou o 1-2 mm hrubšou ako je lúmen stenózy. Ďalšia možnosť je dilatácia balónikom. Dnes sú k dispozícii balóniky ktoré možno zaviesť cez pracovný kanál endoskopu. Balónik sa nafukuje za kontroly zraku ale pre ťažký odhad intenzity nafúknutia je tiež vhodné dilatovať postupne o 1-2 mm hrubšími balónikmi. Kontraindikáciou je porušená hemokoagulácia. Komplikáciami sú perforácia v 0,3% krvácanie v 0,1%. Bakteriémia vedúca k sepse je zriedkavá komplikácia s frekvenciou menej ako 0,1% (13,14). Dilatácia tumoróznej stenózy má krátkodobý efekt trvajúci zvyčajne len niekoľko dní, preto má význam len na preklenutie krátkeho obdobia alebo ako predpríprava inej metódy.

Laser (Nd-YAG, fotodynamická terapia)

Laserová fotokoagulácia je bezkontaktná metóda deštrukcie tkaniva. Účinky laseru na tkanivo možno opísať ako termálnu kontrakciu a koaguláciu proteínov. Pri zvrátení tkaniva okludujú malé cievy a vytvára sa trombóza ako sekundárny efekt. Ak sa energia zvyšuje dochádza ku kar-

bonizácii a následnej vaporizácii. Výkonnejšie Nd YAG lasery umožňujú pozorovať na tkanive všetky tieto efekty. Vaporizácia je prítomná v bezprostrednej blízkosti lúča, hlbšie je nekróza s následným odlúčením tkaniva a jazvením. Hlavnou indikáciou na laser terapiu v paliatívnej medicíne pažeráka sú exofyticky rastúce nádory, zastavenie krvácania z nádoru a deštrukcia tkaniva prerastajúceho do lúmenu stentu. Laserová fotokoagulácia sa vykonáva ideálne od distálneho konca stenózy po proximálny, preto môže byť vhodné vykonať najprv dilatáciu stenózy, väčšinou sa ale uplatňuje prográdny postup pri pokročilom tumore. Liečba sa vykonáva 2-3x do týždňa do vymiznutia dysfágie alebo do odstránenia tumoru z lúmenu pažeráka. Doba efektu vymiznutia dysfágie sa zvyčajne počíta na niekoľko týždňov. Potom sú potrebné ďalšie sedenia laserovej terapie. Kontraindikáciou sú infiltratívne tumory a tracheoezofageálna fistula. Rizikovou oblasťou je krčný ezofagus v blízkosti pharyngoezofageálneho prechodu. Možné komplikácie sú perforácia 2% a krvácanie 5%. Fotodynamická terapia je nontermálna laserová terapia. Za 48 hodín po podaní fotosenzibilizačnej látky sa zavedie cez pracovný kanál endoskopu vlákno laseru a tumor sa osvetlí špeciálnou vlnovou dĺžkou svetla, ktorá aktivizuje fotosenzibilizátor. Následné komplexné procesy v bunkách, najmä uvoľnenie voľných kyslíkových radikálov, vedú k deštrukcii tumorózneho tkaniva. Na fotosenzibilizáciu sa najčastejšie používa Photofrin, čo je zmes oligomérnych porfyrínových molekúl. Fotosenzibilizátor sa vychytáva prevažne v dysplastickom, resp. tumoróznom tkanive, ale prítomné je aj systémové vychytávanie, ktoré spôsobuje nepríjemný vedľajší účinok - niekoľkomesačnú senzibilizáciu kože na slnečné žiarenie (15). V paliatívnej liečbe inoperabilného karcinómu pažeráka sa fotodynamická terapia môže použiť ako prídavná liečba po laserovej fotokoagulácii ale sú štúdie potvrdzujúce efekt aj samostatnej liečby (16).

Argónová plazmová koagulácia (APC)

APC je v princípe elektrokoagulácia, elektrický oblúk sa uzatvára medzi tkanivom tumoru prostredníctvom elektródy priloženej na koži pacienta a prúdom ionizovaného argónu. Plynný argón sa privádza k nádoru kanylou zo vzdialenosti niekoľko mm. Pri elektrokoagulácii tkaniva sa vytvára izolačná vrstva, ktorá prerušuje elektrický oblúk, preto nie je efekt APC koagulácie tak hlboký ako pri laserovej koagulácii. Slabší efekt v porovnaní s NdYAG laserom vedie aj k menšiemu riziku perforácie. Všetky uvedené metódy majú nevýhodu v krátkej trvácnosti efektu (dilatácia) resp. v nutnosti opakovania výkonov (laser, APC). Brachyterapia alebo implantácia samoroztávneho stentu sú metódy dosahujúce najdlhší efekt v rekanalizácii.

Brachyterapia

Brachyterapia je ožarovanie z veľmi krátkej vzdialenosti, keď sa zdroj žiarenia zavádza do blízkosti tumoru, v prípade pažeráka formou intraluminálnej aplikácie. Indikáciou sú exofyticky rastúce tumory alebo lokálna exofytická progresia, resp. recidíva po externej rádioterapii. Kontraindikáciou je prerastanie nádoru do trachey alebo bronchov,

tracheoesofageálna fistula, stenóza, ktorá nie je priechnodná pre aplikátor. Ako zdroj žiarenia sa využíva ¹⁹²Ir v HDR režime. Rozloženie dávky sa dosahuje polohou zdroja a časom zotrvania v jednotlivých polohách. Výsledný ožarovovaný objem má tvar cigary, pri čom dávkové body pre horný a dolný okraj sú definované 1-3 cm nad a pod makroskopicky viditeľným tumorom. Laterálny dávkový bod je definovaný na centrálnom pláne 10 mm laterálne od osi zdroja. Pokiaľ nie je možné zaviesť esofageálny aplikátor, je možné rekanalizovať externou rádioterapiou, ak nebola aplikovaná, laserom alebo balónikom. Tumorózna dávka je 18 – 22,5 Gy / 1 cm v troch frakciách v intervale 1-2 týždne alebo, menej často, ako jednorázové ožiarenie, dávkou 14 – 20 Gy / 1 cm (17). Zlepšenie dysfágie nastáva jednak okamžite na vrub dilatácie pri zavádzaní aplikátora a o šesť týždňov na podklade ožiarenia tumoru. Dlhodobé výsledky podľa a sú podľa Homsa lepšie ako pri zavedení stentu (18). Sprievodnými akútnymi reakciami sú zápal a bolesť (5%). Neskôr môžu vzniknúť v ožiarenej oblasti chronické zmeny ako synechie, striktúry a fistuly (7%). Ťažké komplikácie sa pozorujú u pacientov, ktorí absolvovali jednorázové ožiarenie dávkou vyššou ako 14 Gy. Terapiu komplikácií je len symptomatická. (19,20). Samostatná brachyterapia zlepšuje dysfagické ťažkosti u inoperabilného karcinómu esofágu a predlžuje interval potreby zavedenia stentu alebo gastrotómie. Kombinácia s externou rádioterapiou a / alebo s chemoterapiou a / alebo zvýšenie dávky na frakciu v paliatívnom zámere neúmerne zvyšuje riziko komplikácií a nezvyšuje benefit paliácie. U pacientov s predpokladanou dĺžkou života viac ako tri mesiace je vhodné uprednostniť brachyterapiu (21). Priemerné prežitie týchto pacientov je 6 mesiacov, rok prežíva asi 15% pacientov (22).

Stenty

Samorozťažné stenty majú stenu skonštruovanú zo sieťky nitinolového drôtu a sú stlačené v aplikátore hrúbky okolo

10 mm. Kónické tvarovanie aplikátora umožňuje väčšinou priame zavedenie, zriedkavo treba predchádzajúcu dilatáciu. Zavedený stent potom vlastnou silou postupne roztláča stenózu. Zavedenie sa robí pod RTG kontrolou zvyčajne aj s pomocou endoskopu. Stenty sa vyrábajú vo viacerých konštrukciách, môžu mať stenu povlečenú aj nepovlečenú. Povlečené stenty sa hodia aj na obturáciu perforačného otvoru pažeráka alebo na obturáciu ezofagobronchialnej fistuly. Oproti nepovlečeným častejšie migrujú. Kovový materiál stentov bráni presnému výpočtu radiačnej dávky. Takúto výhodu možno obísť zavedením plastického samorozťažného stentu (Polyflex). Určitou nevýhodou je 12mm hrubý aplikátor, pre ktorý sa pri úzkej stenóze niekedy musí najprv urobiť dilatácia. Najčastejšie komplikácie samorozťažných stentov sú: perforácia 0% – 8%, hemorágia 3% – 10%, migrácia stentu 0% – 35%, obštrukcia. Z prerastania tumorom u nepovlečených stentov, u povlečených vrastanie tumoru do proximálneho alebo distálneho otvoru 5% – 50%, pretrvávajúca bolesť 12%, zriedkavo sa vyskytuje kompresia trachey (23,24,25,26). Obturácia jedlom je komplikácia ľahko riešiteľná endoskopicky. Pri zavedení stentu cez kardiú prináša stent reflux žalúdočného obsahu do pažeráka. Na obmedzenie refluxu sa používajú chlopne tvorené polyetylénovým rukávom. Až do 30% stentov vyžaduje endoskopickú reintervenciu (27) a podľa Wanga (28) asi 15% pacientov exituje na komplikáciu spojenú so stentom. Napriek tomu je implantácia stentu do pažeráka miniinvazívna liečebná metóda, ktorá prináša rýchly efekt a výrazné zlepšenie kvality života pacientov s malígnou obštrukciou. Kontraindikáciou na zavedenie stentu sú: nepriechnodnosť pre vodič, stenóza v blízkosti oropharyngu (do 3 – 5cm) a bezvedomie – teda žiadny efekt z perorálneho príjmu

Chirurgická gastrotómia zostáva ako posledná možnosť pri kontraindikácii alebo zlyhaní uvedených metód.

Literatúra:

- Kamangar F, Qiao YL, Schiller JT et al. Human papillomavirus serology and the risk of esophageal and gastric cancers: Results from a cohort in a high-risk region in China. *Int J Cancer* 2006;119:579-84.
- Májek J, Slezák P, Kollár T et al. Etiology, epidemiology and diagnosis of esophageal cancer. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:88-90.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková Jana et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], <http://www.svod.cz>.
- Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch et al. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007 <http://www.nor-sk.org/>
- Lambert R, Hainaut P. Esophageal cancer. *World Gastroenterol* 2006;11:37-39.
- DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006;13:12-30.
- Kollár T, Májek J, Slezák P et al. Barrett's esophagus. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:87.
- Makovník P. Karcinóm pažeráka in Kaušitz J, Altaner Č. *Onkologgia*. Bratislava, Veda, 2003, 712 s.
- Milkvý P, Makovník P, Májek J et al. Epidemiológia a etiopatogenéza karcinómu pažeráka *Gastroenterol prax* 2004;3:191-193.
- Májek J, Slezák P, Kollár T et al. Endoskopická diagnostika Barrettovho pažeráka. *Gastroenterol prax* 2003;2:128-129.
- Makovník P, Milkvý P, Májek J et al. Endoscopic Ultrasound in Esophageal Cancer. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:91-92.
- Makovník P. Endosonografia pažeráka in Bunganič a kol. *Choroby pažeráka*. Prešov, Grafobal, 2006, 141s
- Kozarek R. Gastrointestinal dilation and stent placement in Yamada T et al. *Textbook of gastroenterology*, 2003, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3310.
- Shaheen N. Dilatation of Esophagus: Wire-Guided Bougies in Drossman D. *Handbook of gastroenterologic procedures*. 2005, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 164-167.
- Milkvý P, Makovník P, Májek J et al. Laser and Photodynamic Therapy for Esophageal Cancer. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:90-91.
- Chen M, Pennathur A, Luketich JD. Role of photodynamic therapy in unresectable esophageal and lung cancer. *Lasers Surg Med* 2006;38:396-402.
- Sur R, Donde B, Falkson C et al. Randomized prospective study comparing HDR intraluminal brachytherapy alone with HDRILBT and external radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2004;3(4):191-5.

18. Homs M, Steyerberg E, Eikenboom W et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1497-504.
19. Sharma V, Mahantshetty U, Dinshaw KA et al. Palliation of advanced/recurrent esophageal carcinoma with HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(2):310-5.
20. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. Predictors of outcome of single-dose brachytherapy for the palliation of dysphagia from esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2006;5(1): 41-8.
21. Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:142-52.
22. Homs MY, Eijkenboom WM, Coen VL et al. High dose rate brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):327-32.
23. Slezák P, Majek J, Kollar T et al. Palliative endoscopic therapy of esophageal cancer: Self-expanding stents. *Bratisl Lek Listy*. 2003;104:93-94.
24. Teršip T. Stenting in gastrointestinal tract. 2005, Hradec Králové, Olga Čermáková, 146s.,
25. Makovník P. Využitie gastrointestinálnych stentov v paliatívnej medicíne. *Onkológia* 2007;2:102-105.
26. Kozarek R. Gastrointestinal dilation and stent placement in Yamada T et al. *Textbook of gastroenterology*. 2003, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3310.
27. Hagemuller F. Palliative Therapiemöglichkeiten beim Oesophaguskarzinom. *Chirurg* 2005; 76:1044-52.
28. Wang M, Sze D, Wang Z. Delayed Complications after Esophageal Stent Placement for Treatment of Malignant Esophageal Obstructions and Esophagorespiratory Fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:465-74.

Korespondenční adresa:
 MUDr. Alžbeta Molnárová
 Klinika radiačnej onkológie
 Onkologický ústav sv. Alžbety
 Heydukova 10, 850 12 Bratislava
 almolnar@ousa.sk

Došlo / Submitted: 21. 5. 2008
 Prijato / Accepted: 11. 8. 2008

Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom studie nemajú žiadne komerčné zájmy.
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pre publikácie zaslané do biomedicínskych časopisů.
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Věra LINHARTOVÁ,

Divej, jak se šimpanz směje. Povídky z onkologické kliniky.

Brno: Akademické nakladatelství CERM, 2007, 77 s. ISBN 978-80-7204-513-6.

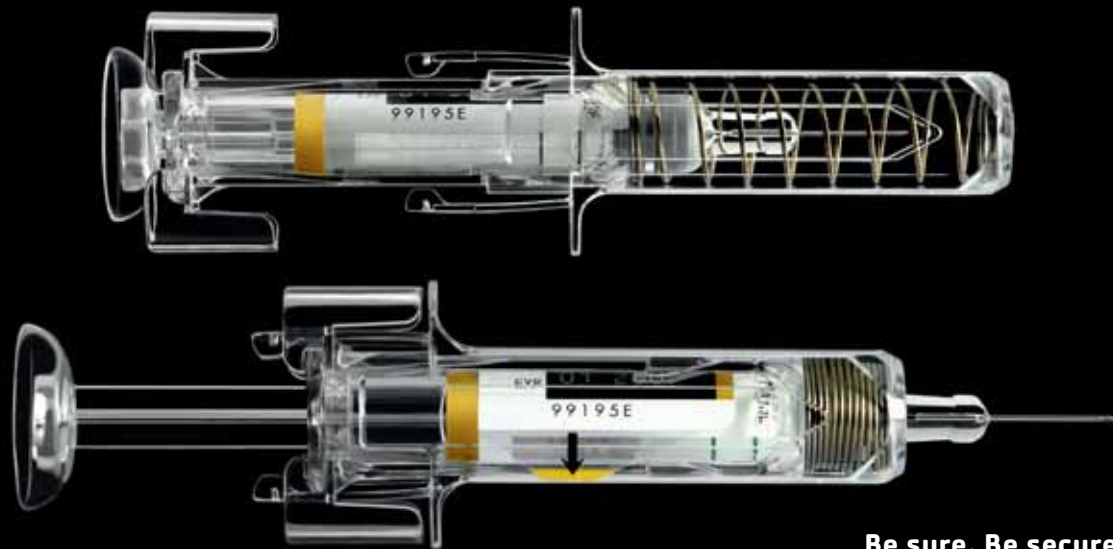
V loňském roce jsme si připomněli již desetiletou pozoruhodnou spolupráci městské Zoologické zahrady na Mniší hoře s Klinikou dětské onkologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno. Proto také vyšla tato útlá brožovaná publikace a hlavně proto, aby čtenářům podala méně tradiční formou svědectví – „o dětech, které zaskočila zákeřná a mnohdy velmi obtížně léčitelná – někdy i nevléčitelná – nemoc [...] jsou to současně také příběhy o lidech, kteří žijí kolem nich; o rodičích, kteří často neunesou těžkou psychickou zátěž a rozcházejí se“ (Namísto předmluvy, s. 7). Věra Linhartová, známá brněnská vysokoškolská učitelka, odborná spisovatelka a publicistka, se zajímala detailně o tyto malé hrdiny. V roce 2006 navštívila několik rodin v jejich domácím prostředí a dala si vyprávět dětské příběhy. Částečně je literárně dotvořila a pozměnila jména postav (Alenka, s. 11-24, Běluška, s. 27-33, Vilík, s. 37-42, Barunka, s. 45-52, Sabrinka, s. 55-60, a Johanka, s. 63-69). V doslovu (s. 73-77) zkušená autorka píše o zhoubných nádorových onemocněních a především o počátku a o zvelebování tradice návštěv dětských pacientů v brněnské Zoologické zahradě od roku 1997. Výslovně říká, že návštěvy vymyslela profesorka MVDr. Dagmar Ježková, DrSc., která se rozhodla spojit dětský důvěrný vztah ke zvířatům a k přírodě s výraznými psychoterapeutickými účinky. Vkusnou a graficky zdařilou publikaci čtvercového formátu vydanou za finanční podpory Nadačního fondu dětské onkologie Krtek a Literárně-uměleckého klubu brněnské Lékařské fakulty doplnilo osm barevných obrázků na křídě. Kreslily a malovaly je děti po návratu z návštěv zoologické zahrady do nemocnice a pod vedením studentek speciální pedagogiky Pedagogické fakulty Masarykovy univerzity. Osm desítek stran knížky má účinek pronikavý: příběhy čtenáře hluboce zasahují, uvažujeme, jak silní a dobří jsme rodiče, obdivujeme matky a všechny, kteří pomáhají v osudových chvílích a kteří vedeni láskou, soucitem a ochotou udělají pro děti daleko víc, než byla jejich povinnost. A to jistě není málo.

Gustav Novotný



EPREX[®]
epoetin alfa

Předplněná injekční stříkačka s novým ochranným krytem jehly PROTECS[™]



Be sure. Be secure.

Účinná ochrana před poraněním injekční jehlou*



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU pro onkology a hematologology

Název přípravku: EPREX[®] 40 000 IU/ml, injekční roztok.
Antianemikum.

Účinná látka: epoetinum alfa, 40 000 IU (336 mikrogramů v 1 ml). **Léková forma:** injekční roztok k intravenózní a subkutánní aplikaci v předplněných injekčních stříkačkách a v injekčních lahvičkách.

Indikace v onkologii a hematologii: Léčba anémie a snížení potřeby transfúze u dospělých pacientů podstupujících chemoterapii solidních tumorů, maligního lymfomu nebo mnohočetného myelomu, a v případě rizika transfúze vyplývajícího z celkového stavu pacienta. Zvýšení výtěžku autologní krve u dospělých pacientů v programu předoperačního autologního odběru a ke snížení rizika alogenních krevních transfúzí. **Dávkování:** Měla by být použita subkutánní aplikace. Epoetin alfa by měl být podáván pacientům s anémií (např. Hbs 11 g/dl [6,8 mmol/l]). Cílová koncentrace Hb číni přibližně 12 g/dl. Hladina Hb by neměla překročit 13 g/dl. Úvodní dávka 150 IU/kg 3x týdně subkutánně. Alternativně 450 IU/kg 1x týdně subkutánně. Po 4 týdnech kontrola léčebné odezvy (vzestup Hb \geq 1 g/dl nebo retikulocytů \geq 40 000 buněk/μl). Pokud odezva není, zvýšení dávky na 300 IU/kg 3x týdně subkutánně. Pokud ani po dalších 4 týdnech léčebná odezva není, je účelné léčbu ukončit. Při vzestupu Hb o $>$ 2 g/dl za měsíc redukovat dávku o 25-50%. Přesáhne-li hladina Hb 13 g/dl, přerušit léčbu do poklesu na 12 g/dl a poté zahájit dávku o 25% nižší. Léčba by měla pokračovat jeden měsíc po ukončení chemoterapie. **Předávkování:** Příznaky odpovídají vystupňovaným farmakologickým účinkům hormonu. Excesivní vzestup hladiny hemoglobinu může vyústit v nutnost provedení flebotomie a v případě potřeby i dalších podpůrných opatření. **Kontraindikace:** Pacienti, u nichž došlo v důsledku léčby kterýmkoli erythropoetinem k rozvoji čisté aplázie červené řady. Nezvládnutelná hypertenze, přecitlivlost ke složkám přípravku. **Zvláštní upozornění:** Je nutné pravidelně kontrolovat hladinu hemoglobinu, monitorovat krevní tlak, případně zahájit nebo upravit antihypertenzní terapii. Doporučuje se monitorovat počet trombocytů. Před zahájením léčby epoetinem alfa by měly být diagnostikovány a léčeny jiné příčiny anémie (deficit železa, hemolýza, ztráta krve, deficit vitamínu B₁₂ a kyseliny listové). Opatrnost je nutná u pacientů s epilepsi a chronickým jaterním selháním. Vzhledem ke zvýšenému výskytu trombovaskulárních příhod u pacientů s nádorovým onemocněním léčených látkami stimulaujícími erytropoézu, zejména u pacientů se zvýšeným rizikem by mělo být pečlivě zhodnoceno riziko proti očekávanému přínosu. V těhotenství zvážit přínos a potenciální rizika. Existuje možnost, jako u všech růstových faktorů, že látky stimulaující erytropoézu mohou stimulovat růst některých malignit. Velmi vzácně byla po měsících až letech léčby subkutánním epoetinem hlášena čistá aplázie červené krevní řady způsobená tvorbou protitělek. Látky stimulaující erytropoézu (ESA) nemusí být vždy ekvivalentní. Je proto nutné zdůraznit, že pacienti mohou být převedeni z léčby jedním přípravkem obsahujícím ESA na léčbu jiným přípravkem obsahujícím ESA pouze se souhlasem ošetřujícího lékaře. **Interakce:** Při podávání současně s cyklosporinem je třeba monitorovat hladiny cyklosporinu a případně upravit jeho dávkování. Nepodávat intravenózní infúzi nebo spolu s roztoky jiných léků. **Nežádoucí účinky:** Na počátku léčby známky „chřipkového“ syndromu. Nespecifické kožní vyrážky, hypertenze, zvýšená incidence trombovaskulárních příhod, velmi vzácné trombocytóza. Vzácné reakce přecitlivlosti včetně izolovaných případů angioedému a anafylaktické reakce. Při předávkování možný excesivní vzestup hladiny hemoglobinu.

Držitel registračního povolení: Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5, Česká republika.

Registrační číslo: 12/326/00-C.

Balení: Druh obalu: předplněná jednorázová skleněná stříkačka s plastovým pístem opatřeným teflonovým uzávěrem, s ocelovou jehlou chráněnou pevným krytem a bezpečnostním nástavcem připojeným ke stříkačce. Zapertovaná lahvička z bezbarvého skla s Al krytem s polypropylenovým chráněním, krabička. 0,5 ml (20 000 IU); 0,75 ml (30 000 IU); 1 ml (40 000 IU) injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce. 1 ml (40 000 IU) injekčního roztoku v injekční lahvičce. Na tihu nemusí být všechny velikosti balení. Doba použitelnosti předplněných injekčních stříkaček je 18 měsíců, injekčních lahviček 2 roky.

Skladování: V chladničce při teplotě 2-8 °C v původním obalu. Toto teplotní rozmezí musí být přísně dodržováno až do podání pacientovi. Je nutno zabránit zmraznutí, chránit před světlem, neroztřepávat před použitím. Jestliže je EPREX[®] používán v rámci ambulantní péče, může jej pacient vyjmout z chladničky a uchovávat při teplotě do 25 °C nejdelší 3 dny, a to pouze jednou. **Návod k použití přípravku:** Přípravek je určen k jednorázovému použití. Předplněné injekční stříkačky jsou opatřeny bezpečnostním nástavcem, který pomáhá předjet poranění způsobeného použitou jehlou. Přípravek by neměl být použit a měl by být zlikvidován - pokud je porušen uzávěr, roztok je zbarven nebo obsahuje viditelné částice, při poruše chladničky a při podezření, že přípravek mohl být nedopatřením zmrazen.

Datum revize textu: 9.4.2008.

Přípravek na lékařský předpis. Je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace v Souhrnu údajů o přípravku, v příbalové informaci nebo na uvedené adrese.

* Lamontagne F, Abiteboul D, Lolom I, et al. Role of safety-engineered devices in preventing needlestick injuries in 32 French hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28(1):18-23.



Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, PRAHA 5 - Smíchov, 150 00

08-EPREX-25-0005-CZ

ZÁPIS ZE SCHŮZE VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI DNE 23. ZÁŘÍ 2008 VE FTN PRAHA

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Petruželka, Aschermannová, Jelínková, Fínek, Cwiertka, Bartoš, Feltl, Abrahámová, Stáhalová **Omluveni:** Petera, Žaloudík, Příbylová **Host:** Doc. MUDr. Martin Stříteský, CSc.

1. Členové výboru ČOS byli přivítáni hostitelkou prof. Abrahámovou.
2. Výbor ČOS pozdravil ředitel FTN Dr.Karel Filip.
3. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a překontroloval zápis.
4. Prof. Vorlíček podává zprávu o provedení auditu KOC/KOS komisí Ministerstva zdravotnictví, nominaci auditorů provedlo ministerstvo. Komentuje prof. Vyzula, navrhuje závěry projednat před Fórem onkologů v říjnu - 31.10.2008 na MOÚ, budou pozváni vedoucí KOS, KOC.
5. DTC centrum uzavřelo smlouvu o spolupráci s FN na Bulovce Ústavem radiační onkologie. Výbor ČOS bere na vědomí.
6. NOVA projekt s.r.o. navrhuje výstavbu kliniky pro léčbu rakoviny - hadronová terapie, osloven děkan MU prof. Žaloudík, který dopis předává výboru ČOS. Prof. Vorlíček navrhuje konzenzuální stanovisko obou odborných společností (SROBF). Diskutuje prim. Feltl, v ČR není zatím saturace standardní ozařovací technikou. Výbor ČOS bere na vědomí.
7. Sledování kvality onkologické péče - jednání na toto téma bude ve sněmovně parlamentu ČR, 1.10. 2008 v 10 hodin.
8. Konzensus v očkování proti karcinomu děložního hrdla - výbor ČOS podporuje jeho tvorbu.
9. Výbor ČOS diskutuje finanční podporu tvorby Doporučených postupů v ČOS. Prof. Vyzula, žádá ocenění autorů, doporučuje vytvořit týmy pro jednotlivé diagnózy. Výbor ČOS vyzývá vedoucí KOC a členy ČOS, aby nahlásili kandidáty do řešitelských týmů pro jednotlivé diagnózy.
10. Bayer Health Care, ředitel Zvolánek, MBA navrhuje dar onkologické společnosti 100 000 Kč jednou ročně, na podporu publikační činnosti. Výbor ČOS dar přijímá na podporu publikační činnosti členů onkologické společnosti.
11. Doc. Fínek navrhuje uvolnit z prostředků ČOS na úhradu honorářů autorů Doporučených postupů v roce 2008 částku 100 000 Kč. Schváleno.
12. Prof. Vorlíček: Informace o TESCO běhu, zatím vynesl cca 1 mil Kč.
13. Podpora časopisu České onkologické společnosti 60 000 Kč ročně schválena výborem ČOS i pro letošní rok.
14. Prim. Stáhalová - dopis prof. Vorlíčkovi: registry léků - polemika o užitečnosti této činnosti. Prof. Abrahámová podpořila stávající registry a upozornila, že do budoucna nebude možné jejich nekonečné rozšiřování. Diskuse prof. Abrahámová, prim. Stáhalová. Výbor ČOS doporučuje parametrický sběr pro vyhodnocení kvality onkologické péče u všech poskytovatelů onkologické péče a udržení registrů nákladné (biologické) léčby.
15. Podání generického léku mimo SPC (dle SPC originálního preparátu): výbor ČOS doporučuje dodržovat preskripci léků dle platného SPC a úlohu SÚKL vidí ve sladění preskripčních omezení s platným SPC. Podrobné stanovisko ČOS SÚKL bude adresovat prof. Vyzula.
16. Prim. Sedláčková - Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory - občanské sdružení - výbor ČOS bere na vědomí.
17. Publikace Czech Cancer Care in Numbers, hlavní autor Doc. Dušek, je připravena pro české předsednictví v EU.
18. NOR: prof. Abrahámová - uzavírá se rok 2006 , úroveň hlásvivosti ZN v krajích je různá, prostředky pro Liberecký a Severočeský kraj za loňský rok budou ještě uvolněny.
19. Nemocnice Kladno chce být v KOS - už jsou, mají smlouvu s FN Bulovka a FTN referuje prof. Vorlíček.
20. Aktualizace informací pro nemocné na www.linkos.cz, platba za jejich aktualizaci přijde autorům
21. Prof. Vyzula - VZP se snaží sjednotit preskripční omezení plátce a Doporučené postupy - Modrou knihu. Nová jednání budou zahájena. Problém Vectibix, má úhradu, nejsou však uzavřeny zvláštní smlouvy s plátcí. V pondělí 29.9.2008 bude jednání s VZP, výbor ČOS podání Vectibixu doporučuje v KOC/KOS, mimo současný rozpočet na biologickou léčbu.
22. Fórum onkologů se koná 31. 10. 2008 v 11 hodin, v 9.30 před Fórem se sejde výbor ČOS, je možné zajistit ubytování - požadavky sekretariát MOÚ.
23. Prof. Melichar dopisem žádá výbor ČOS, aby při jednáních s pojišťovny bylo prosazováno navýšení paušální platby na běžnou chemoterapii. Jedná se o úhradu zvýšené spotřeby běžných cytostatik v centrech, která je indukována koncentrací nákladné biologické léčby do KOC. Výbor ČOS bere na vědomí a při nejbližších jednáních s pojišťovny bude tato záležitost prosazována.
24. Přípravy podkladů pro legislativu regulující výzkum DNA, předáno prim. Foretové.
25. Prof. Dienstbier: Den proti rakovině - téma skrínink a péče o onkologicky nemocné po ukončené léčbě - ČOS se účastní.
26. VZP - paruky nejsou kompenzační pomůcka, reagovala prof. Abrahámová - doporučuje ponechat vše při starém; prim. Neumannová - seminář Onkologie v gynekologii a mammologii 9. - 11. ledna 2009, žádá o záštitu ČOS, hlasováno o záštitě: 3 členové pro, 6 proti, 2 se zdrželi - neschváleno.
27. Noví členové - Dr. Quwareah - nelze přijmout pro neplacení příspěvků společnosti ČLS JEP, Peter Priester, Hradec Králové, Vladislava Novosadová, Brno, Jan Bánský, Praha, Martina Chodacká, Chomutov, Vojtěch Martinus, Chomutov.
28. Výbor ČOS bere na vědomí začlenění Onkologické ambulance s.r.o. Karlovy Vary, do KOC FN Plzeň, uzavřením smlouvy o spolupráci k 1.9.2008.
29. Doc. MUDr. Martin Stříteský - VFN Praha - host, potřeba portů - snaha zlepšit dostupnost přístupu k portům. Prof. Vorlíček upozorňuje na různou situaci v jednotlivých centrech, v Brně a ve FTN bez problémů. Prof. Vyzula - jedná se o spotřební materiál. Výbor ČOS navrhuje odhadnout počet potřeby portů dle zkušeností evropských zemích na poměrný počet obyvatel pro další jednání.