

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

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

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša
tel., fax: 543 134 226

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO
REDAKTORA: KOZA IVAN
VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

ČOUPEK PETR
HÁJEK ROMAN
KOCÁK IVO
VALÍK DALIBOR
VORLÍČEK JIŘÍ
ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Praha
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava
BILDER JOSEF, Brno
ČOUPEK PETR, Brno
DRBAL JOSEF, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť
FAIT VUK, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha
KOVAŘÍK JAN, Brno
KOZA IVAN, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
REJTHAR ALEŠ, Brno
SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
UJHÁZY VILIAM, Bratislava
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
ŽALOUĐÍK JAN, Brno

Úvodní slovo	1
Přehled	
Jelínek P., Vyzula R., Kaplan Z., Umlauf J., Buřilová H. Parenterální glutamin v intenzivní onkologické léčbě	2
Zemanová M., Pazdro A., Novák F., Haluzík M., Pazdrová G., Smejkal M., Křížová J., Petruželka L. Komplexní léčba karcinomu jícnu	5
Původní práce	
Šefr R., Coufal O., Penka I., Fait V., Kaplan Z., Ondrák M., Fabian P., Žaloudík J. Metoda lymfatického mapování a biopsie sentinelové uzliny u karcinomu tračnicku	10
Růžičková J., Šlampa P., Soumarová R., Chrenko V., Fait V., Bartlová R., Tichá H., Žaloudík J. Samostatná peroperační intersticiální HDR brachyterapije u časných stadií karcinomu prsu – první výsledky klinické studie	15
Petera J., Neumanová R., Odrážka K., Ondrák M., Žaloudík J., Janíček P., Procházka E., Kohlová T. Perioperační hyperfrakcionována brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě sarkomů měkkých tkání	19
Šimíčková M., Petránková K., Pecen L., Nekulová M., Frgala T., Nenutil R. Prediktivní význam sérového HER-2/neu u nemocných s karcinomem prsu léčených Herceptinem	23
Sdělení	
Kovařík J. Může být radiochemoterapie lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku považována za standardní léčbu?	27
Žaloudík J. Karcinom žaludku a karcinom kolorekta: dva různé trendy v jedné trávicí trubici	29
Bartoňková H., Skovajsová M., Fait V., Schneiderová M., Nenutil R., Standara M. Označování nehmavných maligních lézí v prsu tetovací barvou	30
Zprávy	
Kamelander J. Postřehy ze 16. mezinárodního symposia Supportive Care in Cancer	33
Informace	
Staudková E.: Role knihoven ve zdravotnických zařízeních	14
Jubilant (foto + text)	37
Knihy	4, 34
Onkologické společnosti	39

CONTENTS

Introductory word	1
Reviews	
Jelínek P., Vyzula R., Kaplan Z., Umlauf J., Buřilová H. Parenteral glutamine in intensive oncological therapy	2
Zemanová M., Pazdro A., Novák F., Haluzík M., Pazdrová G., Smejkal M., Křížová J., Petruželka L. Complex therapy of esophageal cancer	5
Original publications	
Šefr R., Coufal O., Penka I., Fait V., Kaplan Z., Ondrák M., Fabian P., Žaloudík J. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in colon carcinoma	10
Růžičková J., Šlampa P., Soumarová R., Chrenko V., Fait V., Bartlová R., Tichá H., Žaloudík J. Sole peroperative interstitial HDR brachytherapy in early stage breast carcinoma – first results of a clinical trial	15
Petera J., Neumanová R., Odrážka K., Ondrák M., Žaloudík J., Janíček P., Procházka E., Kohlová T. Perioperative hyperfractionated high-dose rate brachytherapy in the treatment of soft tissue sarcomas	19
Šimíčková M., Petránková K., Pecen L., Nekulová M., Frgala T., Nenutil R. Serum HER-2/neu as predictive factor in breast cancer patients treated with Herceptin	23
Communication	
Kovařík J. Can radio-chemotherapy be considered standard treatment in locally advanced carcinoma of head and neck?	27
Žaloudík J. Stomach cancer and colorectal cancer: two diverse trends in one digestive pipe	29
Bartoňková H., Skovajsová M., Fait V., Schneiderová M., Nenutil R., Standara M. Identification of Non-palpable Breast Malignant Lesions by Tattoo Dye	30
Report	
Kamelander J. Highlights from the 16th International Symposium Supportive Care in Cancer	33
Notification	
Staudková E.: The role of libraries in the health institutes	14
Jubilee	37
Book	4, 34
Oncological associations	39

úvodní slovo

Vážení čtenáři,

časopis Klinická onkologie vstupuje do osmnáctého roku své existence, čímž formálně dosahuje věku lidské dospělosti. Patří k těm odborným časopisům, které vycházejí pravidelně, včas a zejména bez závislosti na dotacích České lékařské společnosti JEP. Je tématicky samostatným a ekonomicky soběstačným nástrojem vědecké prezentace, edukace a komunikace v rámci České onkologické společnosti a Slovenské onkologické společnosti. Přitom zůstává otevřený širokému spektru odborníků a odborností z celé řady biomedicínských oborů, dotýká-li se jejich práce tak či onak problematiky nádorového bujení.

Časopis reprezentující naléhavou problematiku zhoubných nádorových onemocnění má před sebou nepochybnou perspektivu, ovšem i dosud ne zcela využitý potenciál. Prošel už obdobím hledání s oscilacemi mezi nadšenými ambicemi i pocity frustrace. Udržuje si ovšem stále otevřený a tvůrčí přístup a s každým číslem dále vykresluje i upevňuje svůj charakter sledovaného a potřebného periodika.

Nějakou dobu se v redakci diskutovalo, má-li se časopis snažit soutěžit o přízeň na mezinárodním poli, byť třeba jen v rámci okolních střeoevropských států, či má-li se trvale rozvíjet „pouze“ jako platforma lokální prezentace, edukace a komunikace v onkologii a snažit se bezprostředně ovlivňovat právě jen kvalifikaci a praxi českých, moravských a slovenských onkologů. Střízlivá úvaha i realita rozhodla o druhé alternativě. Ta není vůbec snazší jak by se mylně mohlo zdát a právě naplnění tohoto druhého poslání klade dost značné nároky na odpovědnost redakčního kolektivu. Míním tím spoluodpovědnost za stav onkologie u nás, k jejíž vzdělanostní úrovni přispívá výběrem prací, nároky na autory i skladbou jednotlivých čísel.

Význam onkologie v medicíně a závažnost onkologické problematiky ve společnosti v žádném případě neklesá a bude spíše narůstat. Její aktuální i historickou reflexi u nás stěží zajistí jiné lékařské časopisy orientované obecně nebo naopak přísně oborově. Prostor pro Klinickou onkologii se s nárůstem informací i technologií rozšiřuje. Je již také zřejmé, že výzkum zhoubného nádorového bujení na molekulární úrovni nebo implementace dílčích odborných poznatků v klinické praxi nenahradí úsilí o racionální organizaci odborných diagnostických a léčebných onkologických služeb. Po nějakých deseti letech ohromení z rozvoje elektronické komunikace víme, že internetové zdroje a diskusní kluby nezastoupí standardní odborné periodikum. I jeho elektronická podoba možná obohatí jen formu, nikoli však obsah a cíle časopisu. Máme-li již tedy jistotu o identitě a již i určité tradici časopisu Klinická onkologie, zbývá dále posilovat cílevědomost a kvalitu časopisu Klinická onkologie. To lze jistě nadále dobrými originálními pracemi výzkumného charakteru i přehlednými články edukační hodnoty. Zároveň je však zapotřebí také článků zasvěceně polemických, statí kritických a zejména příspěvků formulujících vize a nová řešení. Pragmatický přístup článků koncipovaných pouze jako nutný publikační výstup grantu nebo doktorandského úsilí může časopis obsahově obohatit, nepřispěje však ke změně tolik, jako články motivované úsilím o změnu stavu či nápravu poměrů, psané z nezávislé potřeby, pocitu nespokojenosti s dosavadním stavem, upřímného zájmu nebo nutkání k projevení vlastního názoru. Tato komunikační rovina zůstává v našem časopisu dosud nenaplněna.

Ani jména a prezentace zkušeností a názorů respektovaných osobností onkologie se neobjevují v našem časopise příliš často. Obvykle tyto autority vystupují jen v roli spoluautorů v širším autorském kolektivu odborných prací. Méně často se v časopise projevují naši slovenští kolegové, málo se dozvídáme o názorech z terénní praxe, přetrvává relativní nedostatek prací s onkologickou problematikou z chirurgických oborů. Prakticky ovšem dosud chybí polemika o závažných aktuálních tématech naší onkologie, kritické analýzy, pojmenování společných problémů, vize pro jejich řešení. To bychom měli pro oživení a užitečnost periodika zlepšovat. A to již v tomto roce svěžích osmnáctin našeho společného, a jistě oblíbeného, časopisu Klinická onkologie.

Prof. MUDr. JAN ŽALOUĐÍK, CSc.

člen redakční rady

a vědecký sekretář České onkologické společnosti

PARENTERÁLNÍ GLUTAMIN V INTENZIVNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ

PARENTERAL GLUTAMINE IN INTENSIVE ONCOLOGICAL THERAPY

JELÍNEK P., VYZULA R., KAPLAN Z., UMLAUF J., BUŘILOVÁ H.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO, ODDĚLENÍ INTENZIVNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE

Souhrn: Prognóza pacienta v kritickém stavu je ovlivněna rychlostí a efektivitou zvládnutí primárního inzultu. Důležitou součástí terapie je nutriční podpora. V posledních letech je v popředí zájem o význam parenterální aplikace glutaminu. Hlavními uživateli glutaminu jsou rychle rostoucí tkáň - enterocyty, krevní buňky a buňky imunitního systému. Jde o neesenciální aminokyselinu, která se za stavů vystupňovaného katabolismu stává podmíněně esenciální a od jeho parenterálního přísunu můžeme očekávat příznivý efekt v rámci zvládnutí závažných stavů pacientů, hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče.

Klíčová slova: multiorgánové selhání, glutamin, parenterální nutriční podpora, imunita

Summary: Prognosis of patient in critical condition is influenced by quickness and effectiveness of solution of primary insult. Nutrition support is an important part of therapy. Increasing interest has been focused on parenteral application of glutamine in the last years. Quickly growing tissues – enterocytes, blood cells, and immune system cells - are main consumers of glutamine. Glutamine is a non essential aminoacid, which becomes conditionally essential during situations of hypercatabolism. We can expect a beneficial effect of its parenteral application in management of critical state patients at intensive care units.

Key words: multiorgan dysfunction, glutamine, parenteral nutrition support, immunity

Úvod

Výrazné pokroky v léčebných postupech v rámci intenzivní a resuscitační péče v průběhu posledních 20 let vedly ke zlepšení terapeutických výsledků, zejména pak ke snížení mortality a zkrácení doby hospitalizace.

Každý z lékařských oborů má své komplikace, které v určité fázi, bez ohledu na svou příčinu splývají a jsou si svým průběhem velice blízké.

Multiorgánovému selhání, které je typické pro lůžka intenzivní péče, vždy předchází různý stupeň patofyziologických poruch, nejčastěji hypotenze, sepse, hypoxemie, stavy nízkého srdečního výdeje či přímé tkáňové poškození. Přežití primárního postižení je často následováno více či méně vyjádřeným rozvojem syndromu multiorgánové dysfunkce.

U onkologických pacientů je jednou z nejčastějších vyvolávajících příčin především toxický účinek chemoterapie na krevní buňky a na buňky sliznice GIT. Celý následující průběh a prognóza pacienta je přitom výrazně ovlivněn právě rychlostí a efektivitou zvládnutí vyvolávající příčiny.

Význam nutriční podpory

Základní složkou komplexní péče o kriticky nemocného, která má svou nezastupitelnou pozici mezi ostatními léčebnými postupy, je adekvátní nutriční podpora. Její strategie je určována aktuálním klinickým stavem, který má vliv na dobu zahájení, cestu podávání a na složení nutriční směsi. V současnosti není třeba diskutovat o výhodách jednotlivých aplikačních cest výživy. Je všeobecně akceptováno, že enterální výživa má nižší frekvenci komplikací a větší přínos než totální parenterální výživa, především pro svůj protektivní vliv na sliznici gastrointestinálního traktu /GIT/ a podpoře její integrity /1/. Nicméně problémem typickým pro pacienta v kritickém stavu je intolerance příjmu do GIT, ať už jsou to stavy po rozsáhlých resekcích výkonech /2,3/ nebo projevy slizniční toxicity znemožňující enterální aplikaci nutriční /4/. V této situaci přichází na řadu totální parenterální výživa se všemi svými

klady i zápory. Otázka potřeby množství energie pro pacienta v kritickém stavu a jejího pokrytí jednotlivými složkami je v současné době již vyřešena – nejjednodušší a v praxi i nejpřínosnější je rozdělení nemocných do tří skupin podle energetické spotřeby:

- základní 120-150 kJ/kg/den – nemocní bez zjevného katabolismu
- střední 150-200 kJ/kg/den – mírná až střední katabolismus, mírné teploty a stres
- vysoká 200-250 kJ/kg/den – vysoký katabolismus, horečka, těžký stres – nemocní s polytraumaty, v sepsi, s rozsáhlými popáleninami apod. /5/

Nyní, se zvyšováním kvality parenterálních směsí, se nebyvale rozšiřují možnosti ovlivnění průběhu kritického stavu právě díky přesně definované a pro určitou situaci vhodné nutriční podpoře. V rámci výživy se takto vyděluje podobor, který je označován jako nutriční farmakologie. Zaměřuje se na prvky výživy, které ve vyšších dávkách mají farmakologický účinek. V posledních letech je v této souvislosti často a intenzivně diskutován především přínos glutaminu.

Glutamin v organismu

První zmínky o přítomnosti a funkci glutaminu v lidském organismu pocházejí od autorů Thierfeldera a Sherwina z r. 1914. O dvacet let později se jej Krebsovi a jeho spolupracovníkům daří syntetizovat in vitro inkubací kyseliny glutamové a amonických iontů se vzorky jater. Současně se podařilo z jater, ledvin, sítnice a mozkové tkáň izolovat enzym glutaminázu. Jde o neesenciální aminokyselinu, která se v podmínkách extrémní zátěže organismu stává podmíněně esenciální.

Tvorba glutaminu je katalyzována mitochondriálním enzymem glutaminsyntetázou – katalyzuje syntézu glutaminu z glutamátu a čpavku. Hydrolyza je katalyzována mitochondriální glutaminázou. Ve většině tkání převládá jeden z těchto dvou enzymatických systémů. Největším poskytovatelem glutaminu jsou skeletální svaly a plíce, které mají vysokou aktivitu

glutaminsytetázy. Glutamin je nejvíc zastoupenou volnou aminokyselinou v lidském těle. V extracelulární tekutině představuje přibližně 25%, v kosterních svalech více než 60% v rámci všech volných aminokyselin /6/. Z hlediska nutriční farmakologie je důležité to, že glutamin je hlavním energetickým zdrojem, pro rychle se dělicí buňky, především krvetvorné buňky v kostní dřeni, buňky střevní sliznice a buňky imunitního systému. V těchto buňkách je základním prekurzorem syntézy nukleotidů. Glutamin slouží jako substrát pro syntézu glutathionu, argininu a amoniaku v ledvinách. Působí jako glukoregulační faktor, může stimulovat syntézu glykogenu, což je nesmírně důležité pro udržování funkce svalů /7/.

Glutamin během kritického stavu

Často probíranou otázkou je vliv výživy na imunitní systém v průběhu kritického stavu – glutamin preferenčně zvyšuje imunitní odpověď Th1 lymfocytů, která je charakterizována produkcí IL-2, aktivací makrofágů a zlepšenou buněčnou imunitou proti bakteriím, houbám, virům a nádorovým buňkám /8/. Neméně důležitý je jeho protektivní vliv na velikost a funkci lymfoidní tkáň /gut associated lymphoid tissue – GALT/ a to i během jeho parenterální aplikace. Funkce sekrečního imunoglobulinu IgA je na sliznicích GIT a respiračního traktu ovlivňována GALT aktivitou a exogenní glutamin zvyšuje aktivitu GALT a zlepšuje primární imunitní obranu sliznic proti infekci, respektive bariérové funkce GIT a respiračního traktu /9/. Potřeba glutaminu dramaticky vzrůstá za stavů metabolického stresu s vystupňovaným katabolismem bílkovin /10/. V rámci těchto stavů nároky na glutamin převyšují endogenní možnosti jeho produkce. Není-li dostatečný zevní přísun glutaminu, rychle klesá jeho koncentrace v séru a následuje proteolýza svalstva a tkání a samozřejmě je omezena i funkce buněk na něm závislých – glutamin se v této fázi stává esenciální aminokyselinou. Za těchto situací je třeba zvýšit exogenní přísun glutaminu. Deplece glutaminu ve svalech je charakteristickým symptomem u kriticky nemocných a míra deplece koreluje velmi těsně s prognózou kriticky nemocných.

Pokles intramuskulární koncentrace glutaminu může znamenat vystupňovaný rozpad svalových bílkovin. Svalové zásoby jsou relativně malé /240g/, takže množství glutaminu získané katabolismem je velmi omezené. Stresový katabolismus 1 kg svalové hmoty poskytne přibližně 9g glutaminu, což nestačí krýt zvýšené požadavky během kritického stavu. Denní dávka parenterálního přívodu glutaminu doposud nebyla stanovena. Autoři výše uvedených studií podávali glutamin v rozmezí 0,3-0,4 g/kg/den. Přesnější určení dávky v závislosti na charakteru onemocnění je předmětem dalších výzkumů.

Parenterální aplikace glutaminu

Při enterální aplikaci je glutamin téměř kompletně využíván ve stěně střeva a udržuje anatomicky i funkčně bariérové funkce sliznice GIT, brání atrofii GALT, zlepšuje funkci imunitního systému a brání rozvoji infekčních komplikací /11/.

Bohužel i přes veškeré známé výhody enterálního podání stále existuje velké množství pacientů, pro které je intravenózní výživa, po určité období, jedinou reálně využitelnou aplikační cestou. V praxi jde především o septické stavy s multiorgánovým selháním doprovázené paralyzou zažívacího ústrojí, o projevy slizniční a hematologické toxicity nebo o chirurgické resekční výkony na GIT. Jejich společným jmenovatelem je doprovodný katabolismus a oslabení obranyschopnosti organismu, vyžadující kvalitní a vyváženou nutriční se zaměřením na podporu imunitního systému a ostatních glutamin dependentních tkání. Za této situace je jedinou možností zvýšení hladiny sérového glutaminu jeho zevní přísun parenterální cestou /12,13/. V rutinním intravenózním klinickém využití volného glutaminu jako nutričního substrátu brání jeho nevhodné chemické vlastnosti, především nestabilita během sterilizace a skladování a omezená rozpustnost. Proto je vhodné rutinní podání

ve formě dipeptidu glutaminu pod firemním názvem Dipetiven. Dipeptiven je 20%-ní roztok N(2)-L-alanyl-L-glutaminu, jehož výhodou je převážně vysoká stabilita a výborná rozpustnost a díky tomu bezproblémová aplikace /14/.

V současnosti je klinicky a experimentální výzkum zaměřen na imunomodulační účinky parenterálně podaného glutaminu. Zájem je podpořen prvními výsledky srovnávacích studií.

První klinická studie se syntetickým glutaminovým dipeptidem, prezentovaná Furstem, je z roku 1986. Soubor tvořili pacienti po elektivní resekcii kolon a rektu Po dobu 5 dní podávaná parenterální výživa zlepšila dusíkovou bilanci. V kontrolní skupině byli pacienti s izodusíkovou a izoenergetickou parenterální výživou bez glutaminu.

Zlepšení dusíkové bilance bylo spojeno se zachováním nitro-buněčných zásob glutaminu, zatímco u kontrolních pacientů hladiny glutaminu v porovnání s předoperačními hodnotami významně poklesly /15/.

V roce 2002 provedl Dechelotte a Bleichen multicentrickou studii sledující výskyt infekčních komplikací u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče /ICU/, kterým byl podávána totální parenterální výživa /TPV/ obohacená glutaminem. Studie zahrnovala celkem 114 pacientů – 38 polytrauma, 65 komplikované chirurgické výkony a 11 septických pacientů při akutní pankreatitidě. Výsledkem byl signifikantně nižší výskyt veškerých infekčních komplikací u sledované skupiny pacientů /16/.

Na experimentálním pokusu prokázal Li, že parenterální podávání glutaminu zlepšuje bariérové funkce respiračního traktu díky zvýšení sekrece a aktivity IgA /17/.

Griffiths a Allen v roce 2002 zveřejnili prospektivní, dvojité slepé sledování u 48 pacientů ICU. Sledované skupiny – glutaminem obohacená parenterální výživa a běžná parenterální nutriční bez obohacení glutaminem. Neshledali signifikantní rozdíl ve výskytu infekčních komplikací v prvních 5-ti dnech, avšak po 5-ti dnech podávání glutaminem obohacené parenterální výživy se objevil jednoznačný trend ke snížení počtu výskytů infekce. Mimo to bylo sledováno přežití pacientů s výskytem katetrové kandidové infekce po dobu 6-měsíců.. Skupina pacientů s výskytem katetrové kandidové infekce, které byla podávána parenterální výživa s glutaminem, měla signifikantně vyšší přežití /18/.

V další studii věnované parenterální aplikaci glutaminu prokázal Lacey v roce 1996 u předčasně narozených novorozenců snížení délky umělé plicní ventilace a časnější přechod na enterální výživu /19/.

Petersson a spol. v roce 91 studovali dlouhodobé účinky pooperační parenterální výživy doplněné glutaminem na proteosyntézu v kosterních svalech. V glutaminové skupině byl zjištěn významný pokles proteosyntézy /měřený ribozomovým profilem/ méně výrazný než u kontrolní skupiny bez glutaminu /20/.

Barua a spol. referovali v roce 92 o příznivých účincích krátkodobého podávání glutaminu na svalovou proteosyntézu, vyhodnocovanou podle zabudování leucinu. Potvrdil se i příznivý účinek přidávání glutaminového dipeptidu do parenterální výživy u rozsáhlých břišních operací na dusíkové hospodářství, úpravu lymfocytů, zachování plazmatické hladiny glutaminu a zkrácení hospitalizace /21/.

Imunomodulačnímu účinku parenterálně podaného glutaminu se věnuje studie Zieglera z roku 92. Parenterální výživa obohacená glutaminem byla podávána pacientům po allogenní transplantaci kostní dřeni. Výsledkem byl potvrzený nižší výskyt infekcí a zkrácení hospitalizace sledovaných pacientů /22/.

Další svojí studii Ziegler potvrdil, že nemocní po parenterální aplikaci glutaminu mají vyšší počet lymfocytů po přihojení dárcovské kostní dřeni /23/.

Brown prokázal na souboru 34 nemocných v randomizované studii po transplantaci kostní dřeni, že podání glutaminu zabránilo poklesu proteinu C. /24/.

Závěr

Vzhledem k potvrzenému přínosnému působení glutaminu na řadu tkání při enterálním podání a prvních zkušenostech s parenterální aplikací lze oprávněně očekávat přínos i pro pacienty v situaci sepsy s vystupňovaným katabolismem, kdy je intravenózní podání jediné možné. Cílem je zvýšení obranyschopnosti podporou imunitního systému a bariéro-

vých vlastností sliznic a snížení incidence infekčních aplikací. Tím vším dosáhnout rychlejšího zvládnutí kritického stavu. Veškeré dostupné informace podporují zařazení glutaminu do managementu léčky kriticky nemocných. Otázkou zůstává užší specifikace konkrétních indikací a dávkování k parenterálnímu podání glutaminem obohacené parenterální výživy.

Literatura

1. Abumrad N. N., Morse E. L., Lochs H., Williams P. E., Adibi S. A. Possible sources of glutamine for parenteral nutrition: impact on glutamine metabolism. *Am. J. physiol.* 1989, 257, E228-E234
2. Penka I., Biofragmentabilní anastomóza gastrointestinálního traktu. Grada 2004, ISBN 80-247-0627-X.
3. Braga M., Gianotti L., Gentilini O., Parisi V., Salis C., Di Carlo V. Early postoperative nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001, 29, 242-248
4. Wilhem Z. a kol., Výživa v onkologii. IPVZ Brno, ISBN 80-7013-3962-0
5. Ševčík P., Černý V., Vítovec J. et al., Intenzivní medicína, Galen 2000, 2003, ISBN 80-7262-203-X, 340-342
6. Smith, R. J.: Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN* 1990, 42-44
7. Ziegler T. R., Benfell, K., Smith, R. J. et al.: Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN* 1990, 14 s.137-146
8. Calder P. C. Glutamine and the immune system. *Clin.Nutr.* 1994, 13:2-8
9. Bai M.-J., Jiang Z.-M., Liu Y.-W., Wang W.-T.: Effects of alanyl-glutamine on gut barrier function. *Nutrition* 1996, 12:793-796
10. Barclay L., MD, Glutamine improves outcomes in burn patients. *Crit Care Med.* 2003, 31:2444-2449, 2555-2556
11. Ballard T., Farag A., Branum G. D., Akwardi O. E., Opara E. C. Effect of L-glutamine supplementation on impaired glucose regulation during intravenous lipid administration. *Nutrition* 1996, 12 :349-354
12. Traeger K., Radmacher P., Brinkmann A., Calzia E., Kiefer P. Gastrointestinal tract resuscitation in critically ill patients. *Curr opin Clin Nutr Metab Care* 2001, 4, 131-135
13. Fink M. P. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Crit Care Med* 1991, 19, 627-641
14. Novak F., Heyland D. K. et al. Glutamine supplementation on serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002, 30/9/2002-9

15. Furst P., Albers S., Stehle P., Pollack L., Mertes N., Puchstein C., Parenteral use of L-alanyl-L-glutamine and glycyl-L-tyrosine in postoperative patients. *clin. Nutr.* 1998, 7: S41-S41
16. Dechelotte P., Bleichne G. et al. Improved clinical outcome in ICU patients receiving alanyl-L-glutamine supplemented TPN. *Espen* 2002
17. Li J., Kudsk K. A., Janu P., Renegar K. B. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *Surgery* 121 /5/: 542-549
18. Griffiths R., Allen K. et al. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002, 18:546-552
19. Lacey J. M., Crouch J. B., Benfell K. et al. /1996/ The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *J Parenter Enteral Nutrition* 20:281-284
20. Petersson B., Waller S.-O., Von der Decken A., Vinnars E., Wernerman J. The long-term effect of postoperative TPN supplemented with glycyl-glutamine on protein synthesis in skeletal muscle. *Clin Nutr.* 1991, 10/spec.suppl.2/:10-10
21. Barua J. M., Wilson E., Downie S., Weryk B., Cuschieri A., Rennie M. J. The of alanylglutamine peptide supplementation on muscle protein synthesis in post-surgical patients receiving glutamine-free aminoacids intravenously. *Proc.Nutr. Soc.* 1992, 51:104-111
22. Ziegler T. R., Young L. S., Benfell K. et al. /1992/ Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann intern Med* 116:821-828
23. Ziegler T. R., Bye R. L., Persinger R. L. et al. /1998/ Effect of glutamine supplementation on circulation lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study *Am J Med Sci* 315: 4-10
24. Brown S. A., Goringe A., Fegan C. et al. /1998/ Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22:281-284

knihy

NEOPLASTIC DISEASES OF THE BLOOD, FOURTH EDITION

WIERNIK P. H., GOLDMAN J. M., DUTCHER J. P., KYLE R. A. CAMBRIDGE, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS 2003
1196 str., 240 obr., 365 tab., cena 190,- GBP. ISBN 0 521 79136 7

Rozsáhlá kniha o 62 kapitolách napsaná spolu s editory 108 odborníky z pracovišť převážně v USA a Velké Británii a některých dalších zemí, je rozdělena do pěti sekcí (v závorce je uveden počet kapitol v sekci): chronická leukémie a příbuzná onemocnění (10), akutní leukémie (13), myelom a příbuzná onemocnění (13), lymfom (11), podpůrná péče (15). Editory jsou profesory na univerzitách v New Yorku (P. H. W., J. P. D.), v Rochesteru (R. A. K.) a Londýně (J. M. G.). Pro charakteristiku jednotlivých sekcí uvedeme krátce temata kapitol. V případě chronické leukémie se pojednává o historii, epidemiologii, patologii a morfologii tohoto onemocnění, o molekulární biologii, cytogenetice, diagnostice a léčbě chronické myeloidní leukémie a chronické lymfocytární leukémie, o patogenézi, diagnostice a léčbě polycytemia vera, trombocytémii a chronické idiopatické myelofibróze. Ve druhé sekci věnované akutní leukémii se probírá opět historie, epidemiologie, cytogenetika, dále diagnostika a léčba lymfoblastické leukémie u dětí a dospělých, myelogenní leukémie, akutní promyelocytární leukémie aj.

Ve třetí sekci o mnohočetném myelomu jsou kapitoly o historii, epidemiologii, cytogenetice, molekulární genetice, stážíování, kinetice a prognóze, diagnostice a léčbě týkající se této nemoci, dále o cytokinech, imunoglobulinech, amyloidóze, monoklonálních gamapatiích aj. Ve čtvrté sekci se popisuje historický přehled maligních lym-

fomů, genetické faktory, epidemiologie, patologie nehodgkinských lymfomů a Hodgkinovy nemoci, imunologie, diagnostika a léčba nehodgkinského lymfomu v dětství a dospělosti, radioterapie lymfomů aj. Temata některých kapitol v poslední sekci o podpůrné péči: prevence infekcí u pacientů s hematologickými malignitami, bakteriální a plísňové infekce, virové infekce, transfuze erytrocytů, trombocytů a granulocytů, zpracování kmenových buněk a čištění, alternativní zdroje hematopoetických kmenových buněk a jejich klinické aplikace, HLA typizace při transplantaci hematopoetických buněk, speciální péče o transplantované pacienty, růstové faktory v podpůrné péči a léčbě pacientů s hematologickými malignitami, psychologické aspekty hematologických malignit aj.

V knize je poměrně málo ilustrací, barevná příloha obsahuje 75 snímků. Textu chybí větší přehlednost; sice je opatřena podrobným rejstříkem zaujímavým 28 stran, ale jen za některými kapitolami je závěr, chybí rovněž podrobnější obsah kapitol s jednotlivými odstavci a též souhrny typu „key points“. Pozoruhodné je množství citované literatury, 300 až 400 položek za kapitolou není výjimkou, vyskytuje se i přes 500 položek. Na knize je patrná pečlivá práce editorů, texty v jednotlivých kapitolách se nepřekrývají. Ve čtvrtém vydání ohromujícím svým rozsahem bylo oproti třetímu vydání z r. 1995 přidáno šest nových kapitol, kapitoly převzaté ze třetího vydání byly zevrubně revidovány a inovovány. Jedná se o encyklopedické dílo jak pro zkušené onkology a hematology, tak i pro mladou generaci těchto odborníků, jimž ušetří množství času, které by jinak museli strávit studiem rozsáhlé originální časopisecké literatury. Adresa nakladatelství: Cambridge University Press, The Edinburgh Building, Cambridge CB2 2RU, UK (<http://www.cambridge.org>). V. H.

KOMPLEXNÍ LÉČBA KARCINOMU JÍCNU

COMPLEX THERAPY OF ESOPHAGEAL CANCER

ZEMANOVÁ M.¹, PAZDRO A.², NOVÁK F.³, HALUZÍK M.⁴, PAZDROVÁ G.¹, SMEJKAL M.², KRÍŽOVÁ J.⁴, PETRUŽELKA L.¹

1 ONKOLOGICKÁ KLINIKA I.LF UK VFN, PRAHA

2 III. CHIRURGICKÁ KLINIKA I. LF UK FNM, PRAHA

3 IV. INTRNÍ KLINIKA I.LF UK VFN, PRAHA

4 III. INTERNÍ KLINIKA I.LF UK VFN, PRAHA

Souhrn: Incidence karcinomu jícnu v ČR stoupá a úmrtnost je přibližně 90% roční incidence, dlouhodobě přežívá jen 5% nemocných. Neuspokojivé výsledky chirurgické léčby a vysoké procento neresekabilních pokročilých stadií vedou k hledání dalších účinných léčebných postupů. Pro léčbu inoperabilního lokalizovaného stadia je standardním postupem konkomitantní chemoradioterapie s kombinací cisplatina a fluorouracil s výsledky blízkými se chirurgickým. Přidání jedné modality - radio-terapie nebo chemoterapie k operaci, ať již předoperačně nebo adjuvantně, dosud neprokázalo prospěch pro přežívání nemocných, i když zejména předoperační chemoterapie zůstává na základě velké randomizované studie z poslední doby v centru zájmu jako potenciálně prospěšný postup. Multimodální postup – kombinace předoperační chemoradioterapie s následnou resekci jícnu - se začíná prosazovat do klinické praxe na základě důkazů z několika randomizovaných studií a metaanalýz. Neoadjuvantní chemoradioterapie má na druhou stranu vyšší riziko pooperační mortality. Do budoucna je nutné formulovat prognostické a prediktivní faktory, které lépe umožní individuální volbu léčebného postupu. Paliativní léčba pokročilého stadia umožňuje zlepšit kvalitu života. Ačkoli použití cytostatik poslední generace přináší mírné zlepšení, je pravděpodobné, že konvenční chemoterapií nebude již možné dosáhnout významného pokroku a toto je očekáváno od cílených léků, které zasahují procesy jako je tyrosin kinázová signální trasa, apoptóza, regulace buněčného cyklu a angiogeneze.

Klíčová slova: Karcinom jícnu, multimodální léčba, konkomitantní chemoradioterapie

Summary: Esophageal cancer has increasing incidence in Czech Republic with 90% mortality yearly and only 5% long term survivors. Poor results of surgery and high proportion of advanced non-operable cases tend to involvement of new more successful management. Concurrent chemoradiotherapy using doublet of cisplatin plus 5-fluorouracil is standard approach for the treatment of advanced localised stage with results similar to surgical series. Combination of preoperative or adjuvant radiation or chemotherapy with surgery had no survival benefit except for one large randomised study of preoperative chemotherapy from last time. Multimodal treatment with preoperative chemoradiotherapy and consecutive surgery is beneficial based on evidence from several randomised trials and meta-analyses. On the other hand, neoadjuvant chemoradiotherapy increases risk of perioperative mortality. New prognostic and predictive factors are needed for individualisation of treatment in the future. Palliation has influence on quality of life. Last generation of conventional cytotoxic drugs has small treatment improvement, but its role is probably limited and significant advance is awaited from drugs targeting processes as tyrosine kinase signal pathway, apoptosis, cell cycle regulation and angiogenesis.

Key words: Esophageal cancer, multimodal treatment, concurrent chemoradiotherapy

Úvod

Incidence karcinomu jícnu stoupá, v ČR je v současné době přibližně 400 nových případů ročně, a za posledních 20 let se zdvojnásobila (1). Podíl mužů a žen je 5:1. Úmrtnost je přibližně 90% roční incidence, dlouhodobě přežívá jen 5% nemocných, horší prognózu má jen karcinom jater, pleury a pankreatu (2). 50% nemocných má vzdálené metastázy již v době stanovení diagnózy a u zbývajících 50% s lokalizovaným onemocněním se metastázy objeví u velké většiny v dalším průběhu choroby. U mužů v ČR je karcinom jícnu na desátém místě v úmrtnosti na zhoubný nádor (1).

V posledních letech se zvyšuje podíl adenokarcinomů a lokalizací v distální jícnu, v západní Evropě a USA přesahuje podíl adenokarcinomů v publikovaných souborech 50%. U nás je tento trend zatím méně nápadný a statistické údaje nejsou zveřejňovány v ročence ZN, ale podle zdrojů onkologického registru také v ČR podíl adenokarcinomu v incidenci nádorů jícnu vzrostl – z 5% v roce 1985 na 17% v roce 2000 (3).

Identifikované rizikové faktory pro dlaždicové karcinomy - tabák, alkohol - jsou zcela jiné, než rizikové faktory pro rozvoj adenokarcinomů. Se zvýšeným rizikem vzniku adenokarcinomu je spojena přítomnost Barretova jícnu a převažující příčinou Barretovy metaplasie je chronický reflux, jehož vznik je spojován se zvýšenou aciditou po eradikaci *H.pylori* a též s narůstající obezitou populace (4, 59).

Chirurgická léčba

Resekce jícnu je standardním léčebným postupem pro nemocné s operabilním nálezem, s dlouhodobým přežíváním do 20%. Výsledky chirurgické léčby se v posledních letech zlepšily, ale tento pokrok je ovlivněn více než zlepšením účinnosti chirurgické terapie samotné spíše pokroky v předoperačním stagingu, výběrem pacientů a pooperační péči s poklesem pooperační úmrtnosti pod 5% (60). Druh operace (transtorakální versus transhiátová resekce) nebo její rozsah ve smyslu radikální lymfadenektomie mediastinálních, krčních a celiakálních uzlin nemá vliv na délku přežití, i když význam rozšířené lymfadenektomie se stále studuje (5). Jednoznačný vliv na výsledky chirurgické léčby má zkušenost chirurga – nejdelší přežívání a nejnižší pooperační mortalita je zjišťována v centrech s vysokým počtem provedených resekcí (61). Omezená úspěšnost chirurgické léčby je dána povahou onemocnění, zejména těsnou souvislostí jícnu s mediastinálními orgány, která limituje radikalitu zdánlivě resekabilních případů hlavně v krčním a v horním hrudním úseku (62). Bohatě lymfatické zásobení vede k časnému metastazování do regionálních uzlin, v době operace je pozitivita uzlin až 80%, a velmi často je přítomný mikrometastatický rozsev. To vše je příčinou recidiv, ať lokoregionálních nebo vzdálených. Snaha zlepšit léčebné výsledky vede k zavádění dalších léčebných modalit kromě operace.

Předoperační radioterapie

Kombinace předoperační radioterapie (RT) a operace ve srovnání s operací samotnou byla předmětem 6 randomizovaných studií. Dávka RT se pohybovala od 20 Gy v 10 frakcích do 53 Gy v 20 frakcích. Jejich metaanalýza byla publikována v r. 2002 v kanadském Practice Guideline Report # 2-11(6). Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v mortalitě (RR – risk ratio, 1,01, 95% CI, 0,88 – 1,16, $p=0,90$). Ani v další publikované metaanalýze (7), která se mírně lišila vynecháním 1 studie, nebyl zjištěn významný rozdíl, i když zde byl nesignifikantní trend ve prospěch předoperační radioterapie (RR, 0,89, 95% CI, 0,78 – 1,01, $p=0,62$).

Jedna randomizovaná studie hodnotila předoperační radioterapii versus pooperační radioterapii – bez významného rozdílu (8). Jedna japonská studie se týkala porovnání předoperační plus pooperační RT versus pooperační RT samotné, s horším přežíváním ve skupině před i pooperační RT, kde bylo také vyšší % pooperačních komplikací (9).

Předoperační radioterapie samotná není doporučována jako součást standardní léčby.

Pooperační radioterapie

Pooperační radioterapie ve srovnání s operací samotnou byla hodnocena ve 4 randomizovaných studiích. Metaanalýzou ve výše zmíněné Guideline (6) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v mortalitě v 1 roce mezi oběma rameny: operace + RT versus operace (RR 1,32, 95% CI 0,99 – 1,77, $p=0,06$), to znamená nesignifikantní trend k horšímu přežití pro chirurgii + RT. Četnost lokálních recidiv byla nižší ve dvou studiích s radioterapií, ale za cenu zvýšené morbiditivy.

Předoperační chemoterapie

Vzhledem k systémové povaze karcinomu jícnu s vysokou četností vzdálených metastáz a vysoké pravděpodobnosti mikrometastatického rozsevu v době lokální léčby se jeví použití systémové chemoterapie racionální. V průběhu 90tých let bylo publikováno celkem 8 randomizovaných studií s tématem předoperační chemoterapie versus operace samotná, chemoterapie byla vždy s cisplatinou. Dvě z nich zařazovaly navíc ještě chemoterapii pooperační (10,11), bez významného vlivu na přežití ve srovnání s operací samotnou. Dvě další (12, 13) uváděly statisticky významný vliv na medián přežití nebo na 2leté přežití, ale protože chyběla data pro 1 leté přežití, nebyly zahrnuty do metaanalýzy 4 studií (6), kde nebyl rozdíl mezi skupinou s chemoterapií a bez ní. Zejména pozitivní výsledek britské studie (13), která hodnotila více než 800 pacientů, vzbuzuje nový zájem o použití předoperační chemoterapie v této indikaci.

Pooperační chemoterapie

Pooperační chemoterapie, nejčastěji užívaná forma adjuvantní systémové léčby u jiných nádorových lokalizací, byla u karcinomu jícnu zkoumána ve 3 randomizovaných studiích. Ve všech studiích byla chemoterapie v kombinaci s cisplatinou. V žádné jednotlivě ani v metaanalýze ze dvou z nich nebyl zjištěn významný rozdíl na riziko úmrtí ve 3 letech (14,15,16,6)

Předoperační chemoradioterapie

Neuspokojivé výsledky chirurgické léčby samotné nebo kombinace dvou léčebných modalit vedly k zkoumání multimodálního postupu – kombinace předoperační chemoradioterapie s následnou resekci jícnu, která by mohla ovlivnit přežívání pacientů. Teoreticky předoperační chemoradioterapie přináší časnou terapii mikrometastáz a může usnadnit resekci snížením stadia nemoci. U nemocných s karcinomem jícnu je pravděpodobněji lepší tolerance předoperační terapie než eventuelní pooperační léčby. Kombinace chemoterapie a radioterapie jako předoperační léčba měla výrazné klinické a patologické odpovědi v nerandomizovaných studiích (23). V těchto studiích bylo celkem konzistentně dosahováno 20% a více pato-

logicky potvrzených kompletních remisí po resekci jícnu. Příspevek resekce jícnu k vyléčení ale je nejasný, protože některé studie naznačují, že dlouhodobé přežívání dosahují jen nemocní s kompletní remisí po chemoradioterapii (24). Jiné studie ale dokazují, že i nemocní s residuálním nálezem po CHRT mohou mít po resekci významné dlouhodobé přežití (25). V každém případě dosažení patologické kompletní remise (pCR) po chemoradioterapii je prakticky ve všech studiích hodnoceno jako nezávislý faktor prognózy dlouhodobého přežití. Jediná randomizovaná studie porovnávající chemoradioterapii samotnou versus předoperační chemoradioterapii plus operaci, publikovaná v r. 2002 (26) neshledala rozdíl mezi léčebnými skupinami, ani medián ani dvouleté přežití se nelišily, ale byla vyšší časná mortalita v chirurgickém rameni. Randomizovaných studií porovnávajících operaci samotnou s předoperační chemoradioterapií s následnou resekci je poměrně málo, jsou většinou málo početné a jejich výsledky nejsou konzistentní (27, 28, 29). Přesto se v průběhu 90. let zejména v USA multimodální postup prosazoval do klinické praxe jako standardní léčba. V letech 1992–1994 bylo předoperační CHRT s následnou resekci léčeno 10 % nemocných s karcinomem jícnu, zatímco v letech 1996–1999 to bylo 26% pacientů (30). Organizování další kontrolované randomizované studie na toto téma naráželo na neochotu zařazovat pacienty do ramene s operací samotnou.

V letech 2002–2003 byly uveřejněny celkem 4 metaanalýzy kontrolovaných randomizovaných studií, které porovnávají chemoradioterapii s operací proti operaci samotné.

Urshel analyzoval celkem 9 studií s 1 116 pacienty (31). Tato metaanalýza prokázala prospěch předoperační chemoradioterapie ve smyslu statisticky významného prodloužení 3letého přežití, tento rozdíl byl výraznější, pokud byly hodnoceny jen studie s konkomitantní CHRT, sekvenční postup neměl na 3leté přežití vliv. Neoadjuvantní chemoradioterapie byla spojena s nižší četností resekci, ale vyšším počtem kompletních R0 resekci. U neoadjuvantní CHRT bylo méně lokoregionálních recidiv, ale četnost vzdálených relapsů se v obou skupinách nelišila. Ve skupině s chemoradioterapií byl zjištěn nesignifikantní, ale naléhavý trend zvýšené pooperační mortality, ale nelišil se počet plicních komplikací v obou souborech.

Další metaanalýza prezentovaná na ASTRO meetingu v r. 2002 (32) a později v plném textu (33) – zahrnovala 6 randomizovaných studií jen konkomitantní předoperační CHRT proti operaci samotné a rovněž prokázala signifikantní vliv na 3-leté přežití. I zde byla vyšší pooperační mortalita u multimodálního postupu, tentokrát statisticky významná.

V dalších dvou metaanalýzách nebyl rozdíl mezi předoperační chemoradioterapií versus operací statisticky významný, ale v kanadských Guidelínách z r. 2002 (6) bylo jako referenční interval posuzováno 1 leté přežití s NS trendem $p=0,12$. V poslední metaanalýze Kaklamakose (34) bylo u neoadjuvantní chemoradioterapie zjištěno absolutní zvýšení 2 letého přežití o 6,3 % oproti resekci samotné, ale statisticky nevýznamné.

Tyto důkazy nasvědčují tomu, že zejména pro nemocné v dobrem celkovém stavu a v mladším věku by měl být multimodální postup založený na předoperační konkomitantní chemoradioterapii s následnou resekci metodou volby.

Nechirurgická léčba lokalizovaného stadia

Část nemocných bez známků vzdálených metastáz nemůže podstoupit operaci buď pro lokálně neresekabilní nález nebo pro kontraindikace s ohledem na celkový stav a přidružené choroby. Radioterapie je účinnou lokální metodou v léčbě karcinomu jícnu, ale podle rozsáhlé retrospektivní analýzy (17) nepřesahuje 5 leté přežití léčených 6 %, s mediánem 10–12 měsíců a výsledky jsou ve srovnání s chirurgickou léčbou horší (18,8). Od 80 let byla zkoumána možnost kombinace chemoterapie a radioterapie a užívání této metody se rozšiřovalo. V USA v letech 1992–1994 převažovala definitivní chemora-

dioterapie (CHRT) u 52% léčených, zatímco radioterapií samotnou bylo léčeno 23% pacientů (19). Chemoradioterapie u karcinomu jícnu většinou využívá kombinace cisplatinu, méně často mitomycinu s kontinuální infusí 5-fluorouracilu, buď několikadenní nebo dlouhodobé, většinou jsou podávány 2–3 cykly. Dávky radioterapie kolísají od 30 do 60 Gy. V průběhu 90. let byla publikována řada randomizovaných klinických studií III. fáze porovnávajících radioterapii samotnou oproti chemoradioterapii sekvenční nebo konkomitantní. Analýza těchto studií publikovaná v roce 2003 (20) cituje 9 studií konkomitantní terapie a 5 studií sekvenční CHRT oproti RT samotné, z nichž největší význam pro rozšíření konkomitantní chemoradioterapie do klinické praxe měla studie RTOG (21). Podle této analýzy má konkomitantní chemoradioterapie lepší účinek s absolutní redukcí 1leté úmrtnosti z 67 a 56 % a s redukcí četnosti lokálních recidiv z 69 na 55 % oproti RT samotné. Sekvenční chemoradioterapie se svým efektem od RT samotné neliší. Vedlejší účinky, zejména gastrointestinální a hematologické, byly výraznější u nemocných léčených konkomitantní CHRT, ale nebyl rozdíl v pozdní toxicitě mezi oběma léčenými skupinami. Dlouhodobé přežívání nemocných po konkomitantní chemoradioterapii je 16–26 % s mediánem kolem 15 měsíců. Tyto výsledky se blíží výsledkům udávaným v chirurgických souborech. Pro tyto důkazy je konkomitantní chemoradioterapie doporučována jako standardní postup u inoperabilních pacientů nebo u vysokého operačního rizika při lokalizovaném karcinomu. Nerandomizované srovnání mezi definitivní chemoradioterapií a radikální operací u nemocných s T2-3N0-1M0 dlaždicovým karcinodem jícnu japonských autorů (22) naznačuje trend pro lepší účinnost chemoradioterapie, bez statistické významnosti.

Nové perspektivy léčby

Přes tento mírný pokrok se přežívání nemocných po předoperační chemoradioterapii pohybuje mezi 25 – 35 %, jen v podskupině s patologicky kompletní remisí v resekatu přesahující 50 % a při velmi nízkém počtu lokálních relapsů je nejčastější příčinou úmrtí metastatický rozsev. To je impulsem k hledání nových postupů.

Jednou z možností je podat více cyklů indukční chemoterapie před chemoradioterapií, nebo adjuvantní chemoterapii po operaci. Užití indukční chemoterapie má potenciální výhody, protože může zmírnit dysfagii před zahájením RT, omezit potřebu zavedení enterální výživové sondy v průběhu chemoradioterapie a je většinou možné dodržet plánované dávky. V porovnání s tím je podávání chemoterapie v pooperačním období často zne-možněno intolerancí nemocného.

Samostatnou kapitolou přesahující rozsah tohoto článku je technika radioterapie – otázka objemu, dávky, frakcionace a významu zařazení brachyterapie do léčebného algoritmu. Další studovanou možností je zařazení nových cytotoxických látek do studií s kombinovanou léčbou, zejména taxanů, irinotekanu nebo oxaliplatinu.

Paklitaxel prokázal aktivitu u karcinomu jícnu, v monoterapii byla dosažena četnost odpovědí 32% (35) u lokálně pokročilých inoperabilních a metastazujících případů. Kombinace karboplatina a paklitaxel byla použita u více typů nádorů s výhodným poměrem efektivita/toxicita (36, 37).

Výsledky studie fáze II – předoperační chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie u karcinomu jícnu kombinací karboplatina a paklitaxel byly publikovány na ASCO 2000 (38) a bylo zde dosaženo 20% patologické kompletní remise a 33% mikroskopické residuální choroby s mediánem přežití 22 měsíců, ovšem u malého souboru nemocných. Kombinace cisplatinu s paklitaxelem (39) nebo cisplatinu, 5-fluorouracil a paklitaxel konkomitantně s hyperfrakcionovanou RT (40) vedla ovšem k nadměrné eskalaci nežádoucích účinků. Meluch (41) přidal paklitaxel ke kombinaci karboplatina a 5-fluorouracil podávaný v dlouhodobé kontinuální infusí konkomitantně s radioterapií u nemocných s karcinodem jícnu stadia I-III,

kteří byli potenciálně resekabilní a operabilní. Tento režim byl ověřen na souboru 49 pacientů, s velmi dobrou tolerancí a účinností – pCR bylo 46% a u dalších 30% léčených bylo v resekatu jícnu jen mikroskopické residuum. Dlouhodobá kontinuální infuze 5-FU je pravděpodobně účinnější než podání v jiných schématech, maximalizuje se radiosenzibilizační účinek léku a je nižší slizniční toxicita (42).

Irinotekan s cisplatinou byl hodnocen ve studii fáze I (43) a slibné výsledky jsou obsaženy v recentních studiích fáze II (44,45). Dalšími cytostatiky testovanými ve studiích fáze II předoperační chemoradioterapie je docetaxel (46) a oxaliplatinu (47). Prospěch nových kombinací by měl být ovšem ověřen kontrolovanými randomizovanými studiemi. V této souvislosti začíná být zkoušejícím stále jasnější, že jsme pravděpodobně dosáhli meze prospěšnosti, které může být dosaženo konvenční cytostatickou terapií. Do budoucna se klinický výzkum zaměří na identifikaci molekulárních nádorových markerů, které předpovídají resistenci k CHT a na identifikaci molekulárních nádorových cílů, které by mohly být zasaženy novými látkami. Zájem je také o hodnocení odpovědi na CHRT za použití nových zobrazovacích metod, jako je PET.

Možným markerem citlivosti nebo resistance na CHT je například stupeň exprese cílového enzymu pro 5-FU, tymidilát syntázy (TS) (48). Dalším znakem by mohl být gen ERCC-1, který je spojován s resistencí na cisplatinu (48), známka exprese tubulinových isoformů v nádoru jako projev resistance na taxany (49), nebo exprese topoisomerázy-1, cílového enzymu irinotekanu (50).

Do klinického vývoje rychle vstupují nové cílené léky, zejména látky zasahující trasu pro receptory růstových faktorů - například inhibitory klíčového enzymu tyrosin kinázy nebo látky inhibující nádorovou angiogenesi, další slibnou skupinu jsou také inhibitory cyklooxygenázy-2(54).

Nejslibnější jsou zatím látky, které inhibují signální trasu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGF-R). Monoklonální protilátka C-225, cetuximab, která blokuje EGF-R, jeví syngonii s chemo a radioterapií ve studiích fáze I a II u nádorů hlavy a krku, NSCLC a kolorektálního karcinomu (51,52). Studie u karcinomu jícnu se plánují. Výsledky léčby karcinomu jícnu inhibitory tyrosin kinázy EGF-R jako ZD-1839 (gefitinib) byly již prezentovány v několika sděleních (53,54). Nicméně zavádění těchto nových cílených molekul do standardní klinické praxe je stále na samém počátku v oblasti klinického zkoušení.

Nutriční podpora

Nepříznivý nutriční stav nemocných s karcinodem jícnu je velmi častým jevem a častěji než u jiných malignit může být prů-nikem více kausálních vlivů. V první řadě u nemocných s karcinodem jícnu vede progredující dysfagie trvající někdy řadu měsíců k významnému poklesu váhy, přibližně v 30–50% případů překračující 10 kg nebo 10% tělesné hmotnosti. U části nemocných je přítomen astenický habitus při abusu alkoholu, kouření a nesprávných stravovacích návycích již před vznikem dysfagie (55). Na poklesu váhy se může podílet i nádorová kachektizace v důsledku pokročilého onemocnění. Úbytek na váze více než 10% za 3-6 měsíců před diagnózou nádorového onemocnění je považován za nepříznivý prognostický faktor (56) a někdy může být kontraindikací radikálního multimodálního postupu (57). V případě, že u nemocného s hraničním nebo i normálním stavem nutrice během chemoradioterapie pokračuje váhový úbytek, je úspěšné dokončení léčebného postupu včetně radikální operace ohroženo. Navíc u významné části nemocných (cca 30%) dochází v důsledku konkomitantní chemoradioterapie k přechodnému zhoršení dysfagie v důsledku postiradiační esofagitidy, a chemoterapie svým emetogenním účinkem také může ztrátu na váze prohlubovat. U nemocných s iniciální ztrátou váhy jsou tyto vedlejší účinky často výraznější (58), bývá nižší PS a kontraindikace k operaci. Tyto souvislosti mohou být příčinou horší prognózy nemocných s před-

léčebnou a během terapie pokračující ztrátou váhy. Důsledná a systematická nutriční podpora nemocných léčených konkomitantní chemoradioterapií může zlepšit léčebné výsledky. Základní opatření spočívají v udržení možnosti enterálního přívodu potravy – při těsné stenose jícnu je indikováno zavedení nasogastrické, resp. nasojejunální sondy. Expandibilní metalický stent není při radikálním léčebném záměru vhodný, protože může zvýraznit nežádoucí účinky chemoradioterapie a znesnadňuje nebo i znemožňuje zamýšlený chirurgický výkon. Per os nebo do sondy je podávána enterální výživa doplňková nebo plná podle denního kalorického příjmu a vývoje tělesné hmotnosti. Podpurná parenterální výživa je nutná v některých indikovaných případech zejména při komplikacích v průběhu terapie.

Terapie pokročilého stadia

Většina onemocnění karcinomem jícnu je v současné době zjišťována ve stadiu generalizovaném, to znamená se vzdálenými metastázami, kdy není šance na úspěch léčby s kurativním záměrem, ať už operační nebo kombinované. Tito nemocní mají očekávanou délku života kolem 6 měsíců a většinou významné symptomy nemoci.

Paliativní lokální metody

Vzhledem k tomu, že hlavním problémem nemocných s pokročilým karcinomem jícnu je dysfagie až úplná afagie většinou doprovázená nutriční karencí, má rychlé řešení této obtíže velký význam pro kvalitu života těchto pacientů. V současné době s explozivním rozvojem endoskopických intervenčních metod ustoupila do pozadí nutnost paliativní by-pass operace a metodou volby je zavedení expandibilního, nyní většinou metalického stentu. Význam paliativní radioterapie po zavedení stentu je nejistý. I když někteří autoři doporučují radioterapii po tomto výkonu s ohledem na možné mírné prodloužení přežití (63), může naopak ozáření vést k většímu riziku vzniku píštěle nebo krvácení (64). Efekt RT na zmírnění dysfagie se může uplatnit v těch případech, kdy expandibilní stent není dosažitelný, nebo jej není možné zavést z technických důvodů – zejména při lokalizaci nádoru těsně nad kardií. V těch případech, kdy se nezdaří udržet průchodnost jícnu, je nezbytné zavést enterální výživu cestou perkutánní endoskopické eventuelně chirurgické gastrostomie.

Paliativní chemoterapie

U nemocných s karcinomem jícnu ve IV. klinickém stadiu je chemoterapie účinná, ale její vliv na prodloužení života je nejistý a vedlejší účinky významné (65–67). Cytostatika aktivní v monoterapii jsou cisplatina, 5-fluorouracil, mitomycin, pro

adenokarcinomy gastroesofageálního přechodu též látky používané u karcinomu žaludku – adriamycin, metotrexat, etoposid. Nejčastěji užívaná kombinace pro léčbu nádoru jícnu je cisplatina a 5-fluorouracil s četností odpovědi 25–45 % a mediánem přežití 7 měsíců. V klinických studiích fáze II jsou zkoušena cytostatika poslední generace jako je paklitaxel, docetaxel a irinotekan (68–71).

Součástí těchto novějších studií je hodnocení kvality života a ovlivnění symptomů, z kterých vyplývá, že zmírnění dysfagie koresponduje s četností protinádorové odpovědi v rozsahu cca 40–50 % a u těchto nemocných dochází též k příznivému ovlivnění kvality života. Prospěch těchto nových kombinací je ovšem nutné ověřit v randomizovaných studiích. Na základě dosavadních zkušeností lze doporučit chemoterapii u mladších nemocných, s aktivním přístupem k léčbě, v dobrém celkovém stavu.

Závěry

Resekce jícnu je standardním léčebným postupem pro nemocné s operabilním nálezem, s dlouhodobým přežíváním do 20 %. Předoperační nebo pooperační radioterapie samotná není doporučována jako součást standardní léčby.

U inoperabilních pacientů nebo u vysokého operačního rizika při lokalizovaném karcinomu je standardním postupem konkomitantní chemoradioterapie.

Zejména pro nemocné v dobrém celkovém stavu a v mladším věku by měl být metodou volby multimodální postup založený na předoperační konkomitantní chemoradioterapii s následnou resekcí.

Dosažení patologické kompletní remise po chemoradioterapii je hodnoceno jako nezáviselý faktor prognózy dlouhodobého přežití. Předoperační hodnocení odpovědi na CHRT za použití nových zobrazovacích metod, jako je PET, by mohlo pomoci identifikovat respondery od non-responderů na neoadjuvantní léčbu.

Úbytek na váze více než 10 % za 3–6 měsíců před diagnózou nádorového onemocnění je považován za nepříznivý prognostický faktor. Důsledná a systematická nutriční podpora nemocných léčených konkomitantní chemoradioterapií může zlepšit léčebné výsledky.

Ačkoli použití cytostatik poslední generace přináší mírné zlepšení, je pravděpodobné, že konvenční chemoterapii nebude možné dosáhnout eradikace mikrometastáz a významný pokrok v léčbě je očekáván od cílených léků, které zasahují procesy jako je tyrosin-kinázová signální trasa, apoptóza, regulace buněčného cyklu a angiogeneze.

Podporováno grantem IGA MZ ČR 7530-3

Literatura

1. Novotvary 2000 ČR, ÚZIS ČR 2004, str.68
2. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A et al. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14, suppl.5:128
3. Onkologický registr, 2004, osobní komunikace
4. Ginsberg RJ: Cancer treatment in the elderly. *J Am Coll Surg* 1998;187(4):427
5. Wu PC, Posner MC. Význam chirurgické léčby v terapii karcinomu jícnu. *The Lancet Oncology – české vydání* 2003;2(4):277-285
6. Malthaner R, Wong RKS, Rumble RB et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer. *Practice Guideline Report #2/11*, April 16, 2002. http://www.cancercare.on.ca/access_PEBBC.htm
7. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;41(3):579-83
8. Fok M, McShane J, Law SYK et al. Prospective randomised study in the treatment of oesophageal carcinoma. *Asian J Surg* 1994;17:223-9
9. Iizuka T, Ide H, Kakegawa T et al. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988;93:1054-8

10. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM et al. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:242-8
11. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery with surgery alone for localized esophageal cancer. *A Engl J med* 1998;339:1979-84
12. Kok TC, van Lanschoot J, Siersema PD et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized controlled trial. *Proc ASCO* 1997;16:277a. Abstract 984
13. Bonn D. Medical research council (MRC) randomised phase III trial of surgery with or without pre-operative chemotherapy in resectable cancer of the oesophagus. *Lancet Oncol* 2000;May:5
14. Pouliquen X, Levard H, Hay JM et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. *French Associations for Surgical Research. Ann Surg* 1996;223:127-33
15. Ando A, Iizuka T, Ide H et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:205-9

16. Ando A, Iizuka T, Ide H et al. A randomized trial of surgery alone vs surgery plus postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9204). *Proc ASCO* 1999;18:269a. Abstract 1034
17. Earlam R, Cunha-Mêlo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67: 457-61
18. Earlam R. An MRC prospective randomised trial of radiotherapy versus surgery for operable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:8-12
19. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 patterns of care study. *J Clin Oncol* 2000;18(3):455-62
20. Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L et al. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4): 930-42
21. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-27
22. Hironaka S, Ohtsu A, Boku A et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3NanyM0 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57(2):425-33
23. Malhaire JP, Labat JP, Lozac P et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2): 429-37
24. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG et al. Preoperative therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 5: 365-370
25. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1118-23
26. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc ASCO* 2002;21:130a. Abstract 519
27. Walsh TN, Noonan A, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *A Engl J Med* 1996;335(7):462-67
28. Bossset JF, Gignoux M, Triboulet JP et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *A Engl J Med* 1997;337(3):161-7
29. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):305-13
30. Suntharalingam M, Moughan J, Coia L et al. The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: results of the 1996-1999 patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4):981-7
31. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185:538-43
32. Fiorica F, Camma C, Venturi A et al. Preoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002.; 54(2Suppl):130. Abstract 220
33. Fiorica F, DiBona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53(7): 925-30
34. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(7):754-61
35. Ajani JA, Ilson DH, Daughery K et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1086-1091
36. Schiller JH, Harrington D, Sandler A et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1a
37. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 1998, 16:255 – 260
38. Berg D., Clamon G., Riggs C Jr. et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin chemotherapy combined with radiation and surgery for the treatment of patients with epidermoid or adenocarcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19: 321a
39. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicky LA et al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil –based therapy. *J Clin Oncol* 2000, 18 (10):2032-2039
40. Wright CD, Wain JC, Lynch TJ et al. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: a phase I and II study. *J thor Cardiovasc Surg* 1997, 114:811-816
41. Meluch AA, Hainsworth JD, Gray JR et al: Preoperative combined modality therapy with paclitaxel, carboplatin, prolonged infusion 5-fluorouracil and radiation therapy in localized esophageal cancer: preliminary results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *The Cancer J* 1999, (2):84-91
42. Meta-analysis Group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16:301-308.
43. Anderson S, Ilson D, Bains M et al. Phase I trial of cisplatin and escalating dose irinotecan given weekly with concurrent radiation in locally advanced esophageal cancer. *Proc ASCO* 2001, 20: abstract 629
44. Ajani JA, Komaki R, Walsh GL et al. CPT-111 plus cisplatin as induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in resectable carcinoma of the esophagus and GE junction. *Proc ASCO* 2001, 20:abstract, 521
45. Knox JJ, Darling G, Guindi M et al. A phase II study to assess the efficacy of combined preoperative irinotecan/cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy followed by surgery for potentially resectable esophageal cancer. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract, 4063
46. Pasini F, DeManzoni G, Durante E et al. High pathological response rate in esophageal cancer after neoadjuvant radiotherapy and concomitant weekly chemotherapy with dose escalating of docetaxel. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract, 4059
47. Leichman L, Pendyala L, Leichman CG. Definitive and neoadjuvant therapies for esophageal and gastroesophageal junction tumors: a look back and toward the future. *Semin Oncol.* 2003, 30(4),suppl 11, 11-18 .
48. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998, 16: 309-316
49. Kavallaris M, Kuo DYS, Burkhardt CA et al. Taxol-resistant epithelial ovarian tumours are associated with altered expression of specific beta-tubulin isotypes. *J Clin Invest* 1997, 100:1282-1293
50. Pommier Y, Letaurtre F, Fesen MR et al. Cellular determinants of sensitivity and resistance to DNA topoisomerase inhibitors. *Cancer invest* 1994, 12: 530-542
51. Raben D, Helfrich B, Chan D et al. Anti-EGFR antibody potentiates radiation and chemotherapy cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo. *Proc ASCO* 2001, 20: abstract, 1026
52. Saltz L, Rubin M, Hochster H et al. Cetuximab plus irinotecan is active in CPT-11-refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. *Proc ASCO* 2001, 20: abstract, 7
53. Ferry DR, Anderson M, Beddows K et al. Phase II trial of gefitinib (ZD 1839) in advanced adenocarcinoma of the esophagus incorporating biopsy before and after gefitinib. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract, 4021
54. Vervenne WL, Bollen JM, Bergman JJGH et al. Evaluation of the antitumor activity of gefitinib (ZD 1839) in combination with celecoxib in patients with advanced esophageal cancer. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract 4054.
55. Gallus S, LaVecchia C, Levi F et al: Leanness and squamous cell oesophageal cancer. *Annals of Oncol.*2001,12(7):975-979
56. Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A et al: Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001,49(3): 657-664
57. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al.: Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-fluorouracil/cisplatin chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A phase II study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1998, 40:1061-1066
58. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D: Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Europ J Cancer*, 1998, 34(4):503-509
59. Pázdro A, Šmejkal P, Tvrdouň J, Šmejkal M: Barrettův jícen – přehled za 10 let. *Česká a Slovenská gastroenterologie a hepatologie* 2001, roč. 55, č. 4, s. 142 –146
60. Pafko P, Kabát : Therapy of spinocellular carcinoma of the esophagus. *Rozhl Chir.* 1994 Feb;73(1):24-5. Czech.
61. Pázdro A: Chirurgie jícnu in Pafko et al: Causae mortis v chirurgii II – monografie, Grada, 2004
62. Pafko P, Betka J, Kabat J. Karcinom krčního jícnu. *Rozhl Chir.* 1994 Mar;73(2):69-71. Czech.
63. Kharadi MY, Qadir A, Khan FA et al: Comparative evaluation of the therapeutic approaches in stage III and IV squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with conventional radiotherapy and endoscopic treatment in combination and endoscopic treatment alone : a randomized prospective trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1997,39 (2): 309-320
64. Nishimura Y, Nagata K, Katano S et al: Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents: a questionnaire survey of the Japanese society fo esophageal diseases. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 2003, 56 (5): 1327-1332
65. Schmid EU, Alberts AS, Greef F, et al. The value of radiotherapy or chemotherapy after intubation for advanced esophageal carcinoma – a randomized trial. *Radioth Oncol.* 1993, 28:27-30
66. Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced esophageal squamous carcinoma: a multicentre randomized controlled trial. The French Association for Surgical Research. *Uer. J Surg* 1998, 164:849-857
67. Bleiberg H, Controy T, Paillet B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997, 33:1216
68. Polee MB, Eskens FA, van der Burg ME et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br. J Cancer* 2002, 86: 669-673
69. Ajani JA. Docetaxel for gastric and esophageal carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 2002, 16(6 suppl 6):89-96
70. Enzinger PC, Ilson DH. Irinotecan in esophageal cancer . Review. *Oncology (Huntingt)* 2000, 14(12 suppl 14):26-30

METODA LYMFATICKÉHO MAPOVÁNÍ A BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY U KARCINOMU TRAČNÍKU

LYMPHATIC MAPPING AND SENTINEL NODE BIOPSY IN COLON CARCINOMA

ŠEFR R., COUFAL O., PENKA I., FAIT V., KAPLAN Z., ONDRÁK M., FABIAN P.¹, ŽALOUĐÍK J.

ODDĚLENÍ CHIRURGIE A ¹ ODDĚLENÍ PATOLOGIE
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: *Východiska:* Sentinelová biopsie je v indikovaných případech široce akceptována pro staging maligního melanomu i karcinomu prsu. Její použití u kolorektálního karcinomu je ve stadiu klinických výzkumů. Cílem studie bylo zavést metodiku lymfatického mapování a biopsie sentinelové uzliny do klinické praxe u karcinomu tračnicku, zjistit její proveditelnost a případná úskalí a vyhodnotit získané zkušenosti. *Typ studie a soubor:* Cestou prospektivní klinické studie bylo u 43 pacientů provedeno peroperační lymfatické mapování pomocí metylenové modři, fluoresceinu nebo radionavigovaně a identifikace sentinelové uzliny „in vivo“ nebo modifikovanou metodou „ex vivo“. Následovala standardní resekce tračnicku respektující kritéria chirurgické onkologie. *Metody a výsledky:* Nalezené sentinelové uzliny byly vyšetřeny mikroskopicky s běžným barvením hematoxylinem-eozinem i imunohistochemicky. Lymfatické mapování vedlo k identifikaci minimálně jedné sentinelové uzliny (SN) u všech 43 pacientů (100 %). Průměrný počet sentinelových uzlin byl 1,77; ostatních uzlin 14,51 na jeden resekat. Sentinelová uzlina správně predikovala stav spádového lymfatického řečiště ve více než 80%. V 8 případech byla SN falešně negativní. U jednoho pacienta došlo k upstagingu na základě imunohistochemického vyšetření. *Závěry:* Mapování lymfatické biopsie sentinelové uzliny u kolorektálního karcinomu je dobře proveditelný a bezpečný výkon, bez zřejmých vedlejších účinků, úspěšnost záchytu SN je vysoká. Význam sentinelové biopsie však zůstává v případě karcinomu tračnicku, oproti jiným solidním nádorům, zatím kontroverzní. Rozsáhlejší prospektivní studie se standardizovanými postupy budou nezbytné k ověření potenciálního přínosu nové metody.

Klíčová slova: kolorektální karcinom – lymfatické mapování - sentinelová uzlina – biopsie - chirurgie

Summary: *Backgrounds:* Sentinel lymph node biopsy is a widely accepted method for staging of melanoma and breast cancer in indicated cases. However, the use of the method in colorectal cancer is under clinical investigation. *Design and Subjects:* The aim of the prospective clinical study was to introduce the technique into the surgical practice in colon carcinoma, to determine the feasibility and potential problems and to evaluate the first results. 43 patients with colon cancer underwent lymphatic mapping and sentinel node biopsy using blue dye, fluorescein or lymphoscintigraphy followed by standard surgical resection. *Methods and Results:* The acquired sentinel nodes were investigated with both standard hematoxylin – eosin staining and immunohistochemical staining for cytokeratin. Lymphatic mapping adequately identified at least one sentinel node (SN) in all 43 patients. The average number of SN was 1,77; non-SN 14,51 per patient. SN correctly predicted the regional lymphatic basin status in more than 80%. The false negative SN was found out in 8 patients. One patient has been upstaged on the basis of immunohistochemical staining. *Conclusions:* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in colon cancer is a feasible and safe method with a high SN identification rate. The role and significance of sentinel node biopsy in colon cancer is not as clear as its role in breast cancer or melanoma. Further large prospective studies with standardized techniques are needed to evaluate the potential benefit of this new method.

Key words: colorectal cancer – lymphatic mapping – sentinel node – biopsy - surgery

Úvod

Karcinom tračnicku a konečnicku představuje v České republice, vzhledem ke své vysoké incidenci i mortalitě, závažný celospolečenský problém, který se zatím nepodařilo zásadněji směřovat k lepšímu. Pokrok ve stagingu onemocnění a rozvoj molekulárních vyšetřovacích metod ke stanovení prognostických a prediktivních faktorů však dává určitou naději na zlepšení v budoucnosti.

Lokoregionální nádorové recidivy a vývoj metastáz vedou k úmrtí pacientů postižených karcinomem tračnicku nebo konečnicku (CRC) ve vysokém procentu případů. Jejich prognóza je závislá především na stadiu, v němž je onemocnění zachyceno a zahájena adekvátní léčba, přitom postižení regionálních mízních uzlin v okamžiku stanovení diagnózy je považováno za nevýznamnější prognostický faktor při absenci vzdálených metastáz.

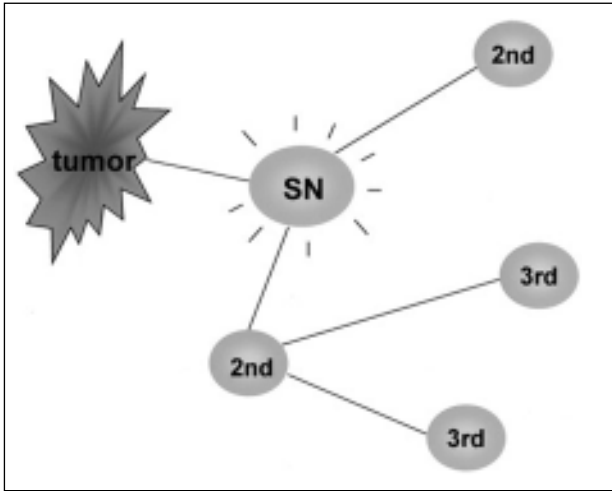
Uzlinová infiltrace ve spádové oblasti mezokolon, prokázaná klasickým histopatologickým vyšetřením, snižuje 5leté přežití na přibližně 70 až 30 % v závislosti na počtu „pozitivních“ uzlin [1].

Základním pilířem terapie je chirurgický výkon, následovaný zpravidla chemoterapií v závislosti na stadiu onemocnění. Operační výkony již tradičně zahrnují nejen resekci postiženého střevního úseku, ale též en bloc odstranění mezokolon zasahující příslušnou oblast spádové lymfatické drenáže [1,2]. Na rozsahu jejího odstranění, počtu nalezených uzlin a na důkladnosti jejich histopatologického zpracování závisí přesnost stanovení kategorie pN respektive míra rizika falešně negativního posouzení uzlinových metastáz (understaging). Také mikrometastatické postižení spádových uzlin, zachytitelné pouze speciálními vyšetřovacími metodami, může být důležitým indikátorem rizika rekurence onemocnění.

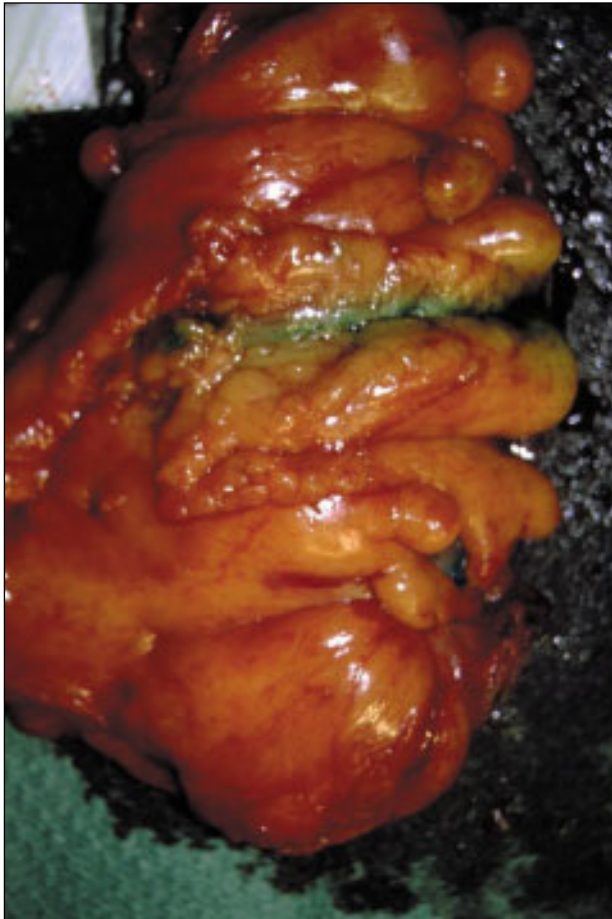
Jednou z mála možných cest jak přesně a efektivně posoudit stav spádového lymfatického řečiště u pacientů s karcinomem tračníku je lymfatické mapování a biopsie sentinelové uzliny. Základní principy vychází z poznatků a zkušeností Cabanase, Mortona a Guliana tak, jak jsou dnes úspěšně aplikovány zejména u maligního melanomu a karcinomu prsu (Obr. 1).

Materiál a metody

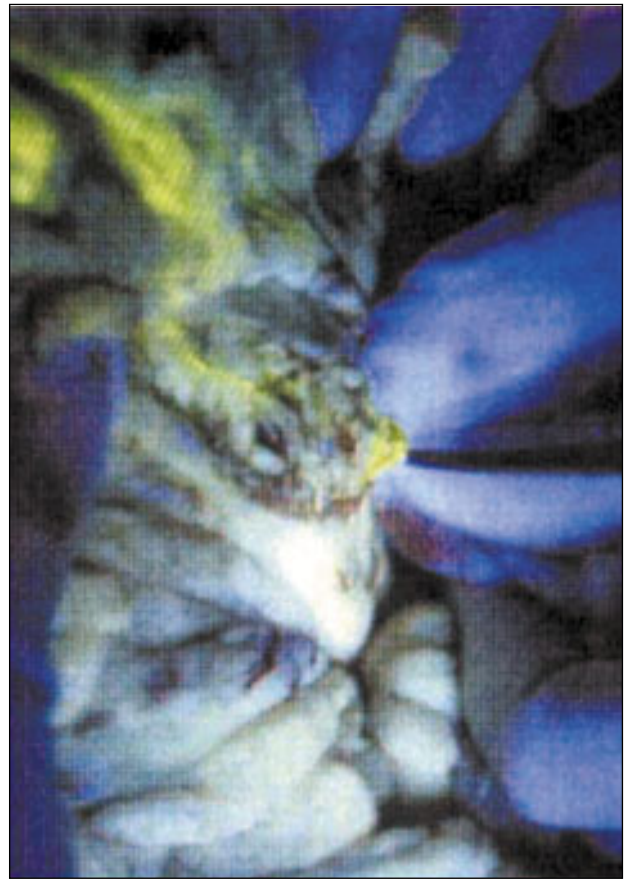
Lymfatické mapování a vyhledání sentinelové uzliny (uzlin) zpravidla nepředstavuje složitou ani nákladnou záležitost,



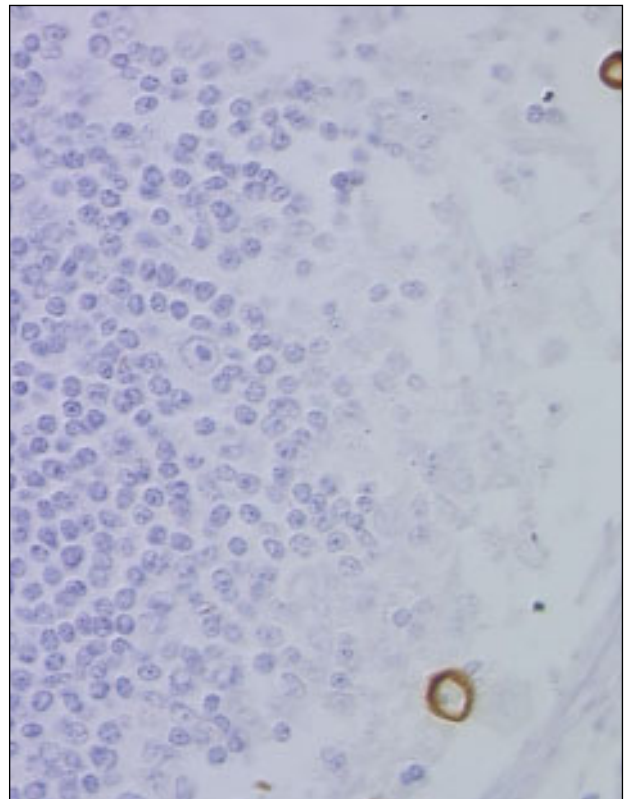
Obr. 1. Schematické znázornění sentinelové uzliny.



Obr. 2. Lymfatické mapování patentní modří na tračníku.



Obr. 3. Lymfatické mapování fluoresceinem.



Obr. 4. Solitární nádorová buňka v lymfatické uzlině (imunohistochemie cytokeratin 20).

pokud se jedná o barvení pomocí patentní modří s využitím identifikace buďto „in vivo“ nebo modifikací metodiky „ex vivo“ jak již bylo referováno [3,4]. Proto uvádíme jen stručný přehled základních kroků.

K mapování byli vybráni pacienti s biopticky prokázaným karcinomem kolon stadií Tis až T3, Nx, M0. Pacienti s nádory rekta, stejně jako s tumory jednoznačně prorůstajícími do okolních orgánů (T4) nebo předoperačně prokázanými vzdálenými metastázami byli ze souboru vyloučeni. Klinicky jednoznačně metastatické uzlinové postižení také vylučovalo lymfatické mapování.

Každý pacient byl seznámen s technikou provedení operačního výkonu a podepsal informovaný souhlas, který byl projednán a schválen Etickou komisí MOU.

Všichni nemocní prodělali standardní předoperační vyšetření včetně koloskopie, ultrasonografie jater, rtg plic, CT břicha, výběrově pak CT plic, celotělové FDG-PET vyšetření.

Operační výkon byl vždy prováděn v celkové anestezii. Po otevření a vyšetření dutiny břišní bylo co nejdříve aplikováno barvivo (Patent Blau, Guerbet, Roisse Cedex, Francie) v objemu maximálně 1–2 ml přísně subserózně ze čtyř stran do okolí tumoru tuberkulinovou stříkačkou. Zásadou byla velmi šetrná a pokud možno minimální manipulace se střevem i mezocolon před nástřikem. Nádory fixované k parietálnímu peritoneu byly šetrně uvolněny bez narušení integrity mezokolon. Často již během aplikace patentní modří bylo možné sledovat průtok indikátoru lymfatickými cévami a u astenických pacientů i jeho další postup přes mezokolon. Po 3–5 minutách byly identifikovány zpravidla 1–3 sentinelové uzliny v mezokolon přilehlém ke střevu (Obr. 2) a označeny svorkami nebo stehy (technika „in vivo“). Následovala standardní tlustostřešní resekce respektující současná kritéria chirurgické onkologie.

Variálně lze přistoupit k lymfatickému mapování pomocí fluoresceinu (Fluorescite, Alcon, USA) v zatemnění operačního sálu a osvitou operačního pole světlem typu Woodovy lampy (Obr. 3).

Tato technika je oblíbená zejména v USA, prodlužuje však operační čas více než mapování patentní modří a, jak můžeme potvrdit z vlastní zkušenosti, je náročnější na technické vybavení a provedení. Třetí možností je radionavigované mapování scintilační sondou, které je používáno ve větší míře japonskými chirurgy při operacích na žaludku. Z uvedených technik je personálně, časově, organizačně i finančně zdaleka nejnáročnější, proto její využití vidíme spíše jako metody doplňkové, zejména v případech kombinovaného mapování s některým z používaných barviv. Zcela nezbytné jsou zkušenosti operátora s touto technikou, v našem případě poznatky získané při vyhledávání sentinelových uzlin u maligního melanomu a karcinomu prsu, a úzká spolupráce s oddělením nukleární medicíny.

V literatuře je také popsána technika „ex vivo“, kdy shora uvedený postup je aplikován na resekátu již mimo operační sál [5]. Tato metodika se však nedočkala většího rozšíření a podle našeho názoru má několik slabín. Jako zásadní se jeví přerušování nervově-cévního zásobení, což nepochybně ovlivňuje motilitu a tím i transportní schopnosti lymfatických cév [4]. Nevýhodou je jistě také nepřítomnost chirurga z operačního týmu.

V současné době, po získání zkušeností s téměř 50 případy, se jeví jako nejvýhodnější vlastní modifikace metodiky, využívající spojení největších výhod obou technik. Spočívá v lymfatickém mapování „in vivo“ a identifikaci sentinelové uzliny „ex vivo“ v přísáli operačního sálu jedním ze členů operačního týmu. Nalezené zbarvené uzliny jsou označeny proptologa stehem nebo klipem podle časové posloupnosti barvení i anatomické lokalizace a explantát je urychleně odeslán na patologické oddělení ústavu k dalšímu zpracování.

Výtěžnost i přesnost této modifikace je vyšší než u izolovaných technik, přitom neznamená větší časové zatížení nebo personální nároky. S výhodou je také využívána u obezích

pacientů (BMI>30), kde zbytnění tukové tkáně mezocolon omezuje jak vizualizaci průběhu mapování po peritumorálním nástřiku střeva, tak pozdější vyhledání sentinelové uzliny. Před ukončením operačního výkonu je vždy pátráno po zbarvených uzlinách i mimo resekční zónu.

Na souboru dosud operovaných nemocných jsme nezaznamenali žádné komplikace metody, ani v literatuře popisované alergické reakce na patentní modř či fluorescein.

Za velmi důležité považujeme histopatologické vyšetření a zhodnocení, pro které byl zvolen následující postup. Bezprostředně po dodání nefixovaného resekátu z operačního sálu je patologem vyhledána označená uzlina (uzliny) nebo zbarvená uzlina (uzliny) bez předchozího označení do počtu maximálně 4 uzlin podle anatomické lokalizace a každá z nich je zpracována následovně: celá uzlina je beze zbytku rozdělena na plátky síly 1–2 mm, jejich množství činí zpravidla 2–5, u větších uzlin i více. Každý plátek je oddělen fixován formolem a zpracován rutinní histologickou technikou do parafinových bloků. V prvním kroku jsou z každého tkáňového bločku pořízeny dva řezy síly 5 mikrometrů a obarveny standardní metodikou hematoxylin & eosin (HE). Tyto řezy jsou pozorovány ve světelném mikroskopu. Pokud je nález stran metastáz negativní, je indikováno zhotovení dvou řezů k provedení imunohistochemického průkazu cytokeratinu 20. Je-li cytokeratin 20 imunohistochemicky prokázán, označujeme výsledek za „upstaging“. Speciální vyšetření v tomto případě odhalilo metastázy, které by běžným způsobem byly přehlédnuty. Pokud je i imunoreakce negativní, je celá uzlina označena jako negativní.

Pokud se v uzlině prokážou metastázy, je uzlina klasifikována jako pozitivní. Nedosahuje-li velikost metastáz v největším rozměru 2 mm, je uzlina klasifikována jako pozitivní s mikrometastázami.

Nález roztroušených samostatných nádorových buněk nebo jejich clusterů menších než 0,2 mm je klasifikován jako negativní, ovšem s výslovným uvedením této skutečnosti v textu bioptického závěru, biologický význam tohoto stavu není zatím znám.

Pokud se v sentinelové uzlině (sentinelových uzlinách) nezjistí metastázy, ale vyšetření ostatních (nesentinelových) uzlin lymfatické metastázy prokáže, je vyšetření sentinelové uzliny považováno za falešně negativní. Může být způsobeno nedůkladným vyšetřením sentinelové uzliny anebo skutečnou nepřítomností metastázy v sentinelové uzlině, kdy jsou jako první postiženy uzliny vyššího řádu. V tom případě lze hovořit o tzv. „skip metastázách“.

Výsledky

V letech 2002–2004 bylo popsáno metodikou prospektivně vyšetřeno a vyhodnoceno celkem 43 pacientů. Do souboru bylo zařazeno 19 žen a 24 mužů průměrného věku 61,4 roku (rozmezí 18–84 let). Identifikace byla provedena „in vivo“ u 22 pacientů a modifikovanou metodou „ex vivo“ v 21 případě. V každém případě se podařilo identifikovat alespoň jednu sentinelovou uzlinu. Průměrný počet sentinelových uzlin u případů vyšetřených „in vivo“ metodou byl 1,36, při kombinované metodě 2,19. Průměrný počet sentinelových uzlin v celém souboru byl 1,77. Průměrný počet identifikovaných nesentinelových uzlin u jednoho pacienta byl 14,51. V porovnání s výsledky dosahovanými na našem pracovišti v letech 1998 až 2001 jsme tak zaznamenali výrazný nárůst celkového počtu vyšetřených uzlin.

V tabulce č. 1 (Tab. 1) je uvedeno rozdělení případů podle lokalizace primárního nádoru a počty falešně negativních vyšetření. Falešná negativita činila v případě metodiky in vivo 5 případů (62,5 %), v případě modifikované metodiky ex vivo 3 případy (25 %). U jednoho pacienta došlo k upstagingu pomocí imunohistochemického vyšetření. Jak vyplývá z lokalizace nádorů, nejčastějším operačním výkonem byla resekce (rektosigmoidu) a pravostřanná hemikolektomie.

Tab. 1. Lokalizace nádorů, počty falešně negativních SN.

Lokalizace nádoru	Počet případů	Falešně negativní SN
Colon ascendens	3	1
Cékum	7	2
Colon descendens	2	1
Hepatální flexura	4	
Lienální flexura	1	
Colon transversum	3	1
Colon (recto)sigmoideum	23	3

Tab. 2. Závislost postižení uzlin na pT stádiu.

PT	počet případů	N- případů	N+ případů	% N+
Tis	1	1	0	0 %
1	4	4	0	0 %
2	10	7	3	30 %
3	26	12	14	54 %
4	2	1	1	50 %

Tabulka č. 2 (Tab. 2) zobrazuje závislost postižení lymfatických uzlin na pT stadiu nádoru. V souladu s obecně známými poznatky narůstala s pokročilostí primárního nádoru pravděpodobnost uzlinových metastáz. Pro kompletnost jsou zařazeni i dva pacienti hodnocení jako pT4. V obou případech se jednalo o fixaci ilea k nádoru tračnicku v malém rozsahu s resekci en bloc.

Diskuse

Použití metody u karcinomu tlustého střeva je založeno na známém principu, který definuje pojem sentinelová uzlina = první uzlina v řetězci spádových lymfatických drenujících oblastí primárního tumoru. Předpokládá se tedy, že i v případě karcinomu tračnicku bude tato uzlina jako první vystavena riziku invaze nádorových buněk, tedy uzlinou (případně uzlinami) nejčasněji postiženou metastatickou infiltrací [6].

Teoretické předpoklady i praktický úspěch metody, které se potvrzují u maligního melanomu i karcinomu prsu, zůstávají zatím v případě karcinomu tračnicku, případně konečnicku, nejasné. Příčin je celá řada, některé zůstávají dosud neobjasněny. K těm hlavním patří především složitější a členitější anatomicko - topografické uspořádání cévního i lymfatického zásobení střeva s množstvím individuálních variací a odchylek. Také aktuální pohled na radikální lymfadenektomie jako nedílné součásti operačního výkonu u karcinomu kolon i rekta zůstává prozatím neměnný, i když možnost významně redukovat vyšetření spádového lymfatického řečiště na jednu, dvě či tři sentinelové uzliny je lákavá, zejména v souvislosti s rozšiřováním laparoskopicky prováděných operačních výkonů. Naráží však na řadu nevyřešených problémů, z nichž zásadním zůstávají falešně negativní vyšetření. Jejich četnost na jednotlivých pracovištích kolísá až v rozmezí desítek procent vzhledem k počtu všech pN+ případů [7,8,9].

Naše dosavadní zkušenosti se nejvíce přibližují údajům publikovaným Feigem z prestižního pracoviště M.D. Andersona v Houstonu [4]. Falešně negativní výsledky kolem 40% a upstaging do 10% zůstávají dosud za očekáváním, i když na některých ústavech, zejména v USA, jsou uváděny výsledky podstatně optimističtější, což můžeme potvrdit i vlastními čísly z poslední doby [4, 10].

Dosud jen okrajově zmiňovanou a ojediněle experimentálně řešenou je otázka spolehlivého peroperačního vyšetření sentinelové uzliny včetně detekce mikrometastáz. Pro složitost a všeobecnou náročnost provedení není zatím součástí běžných protokolů ani publikačních výstupů.

Přes některé nejasnosti však metoda v sobě nese zásadní potenciál ke zpřesnění klasifikace nádorového onemocnění ve smys-

lu upstagingu a to detekcí mikrometastáz v případech, které by klasickým vyšetřením byly hodnoceny jako pN0. Dosavadní publikované údaje ovšem opět výrazně kolísají – k upstagingu došlo od 0% do více než 20% případů [7,8,9,10].

Klinický a biologický význam mikrometastatického uzlinového postižení stejně jako význam volně cirkulujících nádorových buněk zjištěných molekulárními technikami zůstává nejasný. Podobně není dosud jednoznačně prokázáno, zda těmto pacientům přinese benefit adjuvantní chemoterapie. Objevují se práce, které svědčí o prognostickém významu mikrometastáz zejména ve smyslu časnějších rekurencí, ale i studie, které tuto skutečnost nepotvrzují [6, 10, 11]. Přesto po radikální resekci primárního nádoru nádorové buňky buď vymizí nebo - v případě residuální nemoci - přetrvávají v cirkulaci. Přítomnost nádorových buněk v kostní dřevě 6 (a více) měsíců po resekci ukazuje na signifikantní dispozici k vývoji klinicky detekovatelných metastáz. Klinický význam mikrometastáz a volných nádorových buněk v uzlinách i systémovém oběhu každopádně vyžaduje další sledování.

Překvapivým, ale velmi pozitivním a vítaným zjištěním byla skutečnost, že došlo k evidentnímu nárůstu počtu hodnocených uzlin v explantátech v porovnání se souborem pacientů operovaných v letech 1998 – 2001. To lze v zásadě vysvětlit třemi způsoby. Jednak snahou o maximální radikalitu chirurgického výkonu ve smyslu objemu resekovaného mesokolon při mapování a identifikaci sentinelové uzliny, dále pak situacemi, kdy kontrastní látka proniká do míst, která by při standardní resekci nemusela být chirurgicky odstraněna, a také při pátrání po aberantní lymfatické drenáži. Lymfatické mapování tak může upozornit nejen na případný výskyt skip metastáz, ale i na méně často popisované, ale nepochybně existující aberantní lymfatické drenáže, které jsou pravděpodobně častější než se dosud předpokládalo [7, 11, 12]. Podle našeho názoru je také důsledkem dokonalejšího zpracování a vyšetření preparátů patologie při pátrání po eventuelních dalších (neoznačených) zbarvených uzlinách.

Přesto, že zatím nelze zobecňovat, jsou tyto poznatky prospěšné v situaci, kdy na řadě pracovišť jsou počty vyšetřených mizních uzlin hluboko pod požadovanými standardy pro mezinárodně uznávanou klasifikaci, a to ve vysokém procentu případů [2]. Nedokonalé a/nebo nepřesné určení důležitých prognostických ukazatelů (zejména pN) pak může zhoršovat celkové výsledky onkologické léčby i po úspěšném a dostatečně radikálním chirurgickém výkonu. Důkazem je i nejnovější, šesté vydání AJCC Cancer Staging Manual (2002), které již rozlišuje mezi mikrometastázami a izolovanými nádorovými buňkami, což se odráží i v klasifikaci postižení lymfatických uzlin a do budoucna dále zvýrazňuje nutnost jejich spolehlivého a precizního vyšetření [10]. Mapování lymfatických uzlin a biopsie vyšetření sentinelové uzliny u kolorektálního karcinomu může výrazně přispět k tomuto cíli.

Závěr

Identifikace a biopsie sentinelové uzliny u karcinomu tračnicku je při vytvoření odpovídajících podmínek a optimálního technického zázemí dobře proveditelný, bezpečný výkon, bez zřejmých negativních vedlejších účinků. Úspěšnost zachytu sentinelové uzliny je vysoká a použití této metody může vést i ke zvýšení celkového počtu vyšetřovaných uzlin.

V současné době tato metoda u karcinomu kolorekta zatím nemá jednoznačné a rozhodující klinické důsledky, jako je tomu u maligního melanomu a karcinomu prsu. Po spolehlivějším ověření této metodiky však můžeme očekávat její přínos pro upřesnění stagingu a významu uzlinových mikrometastáz a volných nádorových buněk. Další oblast využití mohou být laparoskopicky asistované operace pro kolorektální karcinom, jejichž počty ve světě trvale rostou, i když zatím nejsou zcela standardním výkonem.

Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR ND 7112-3/2002

Literatura

1. Gervasoni JE Jr, Taneja C, Chung MA, Cady B. Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. *Surg Clin North Am*, 2000, 80, s. 1631-73.
2. Coufal O, Svobodník A, Žaloudík J, et al: Faktory ovlivňující vyšetřování mizních uzlin v resektátech karcinomu kolon a rektu. *Klinická onkologie*, 2004, 17, s. 96-100.
3. Šefr R, Fait V, Penka I, et al: Mapování lymfatické biopsie sentinelové uzliny u vybraných karcinomů trávicího ústrojí. *Rozhl. Chir.*, 2002, 81, s. 454-458.
4. Šefr R, Penka I, Coufal O, et al: Biopsie sentinelové uzliny u kolorektálního karcinomu – pilotní studie. *Rozhl. Chir.*, 2003, 82, s. 486-491.
5. Wong J, Steineman S, Christiano C, et al: Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*, 2001, 233, s. 515-521.
6. Cox CE, Yeatman T, Salud CJ, Bass SS. Significance of sentinel node micrometastasis. *Cancer Control*, 1999, 6, s. 601-605.
7. Esser S, Reilly TW, Riley LB, et al: The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44, s. 850-854.
8. Joosten JJA, Stroble LJA, Wauters CAP, et al: Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg*, 1999, 86, s. 482-486.
9. Merrie AEH, Van Rij AM, Phillips LV, et al: Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44, s. 410-417.
10. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, et al: Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19, s. 1128-36.
11. Schlag PM. The sentinel node concept: more questions raised than answers provided? *The Oncologist*, 1998, 3, s. 165-170.
12. Thorn M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: is the method applicable to patients with colorectal and gastric cancer? *Eur J Surg*, 2000, 166, s. 755-758.

informace

ROLE KNIHOVEN VE ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍCH

THE ROLE OF LIBRARIES IN THE HEALTH INSTITUTES

ŠTAUDOVÁ E.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Knihovnictví má v naší zemi dlouholetou tradici. Ať už se jedná o první knihovnický zákon z roku 1921 s památnou větou „v každé obci budí zřízena knihovna“ nebo o množství nadšenců v tomto povolání, kteří se snažili v každé době dodávat kvalitní knihy a informace svým čtenářům. Pokud pomineme knihovny beletristické a všeobecně vědecké, existují v naší zemi rozsáhlé a zpracované sítě knihoven oborových. „Díky“ špatné dostupnosti zahraniční literatury v minulosti si vytvořily promyšlený systém souborných seznamů, na základě kterých si pak dokumenty půjčovaly. Tato oborová spolupráce přetrvávala do současnosti, protože obtížná dostupnost primárních informačních zdrojů - tentokrát pouze z důvodů finančních - zůstává; tištěné seznamy se jen převeďly do elektronických databází.

Rozšíření Internetu bylo obrovským přelomem v informační práci: např. několikadenní rešerše z tlustých svazků *Index Medicus* se změnila v několikaminutovou práci s elektronickou podobou této databáze - *Medline*. Efekt zrychlení se však týká pouze finálního uživatele, za tvorbou elektronických databází je stále skryta pečlivá excerpní práce desítek knihovníků v ústředních lékařských knihovnách různých zemí. V bludišti Internetu vůbec jsou nám velké světové knihovny dobrými průvodci; na jejich webových stránkách bývají přesné a ověřené informace s bohatým systémem odkazů.

Sestavováním souborných katalogů a databází v ČR se zabývá Národní lékařská knihovna v Praze (www.nlk.cz). Spravuje katalog zahraničních lékařských časopisů odebíraných v ČR a SR od r. 1976 (báze LSS), katalog zahraničních knih ve spolupracujících institucích (báze LBS), vytváří databázi *BiblioMedica* - soubor knih a článků z periodik vydaných na našem území a zahraničních bohemik. Překládá a doplňuje také mezinárodní thesaurus *MeSH* (Medical Subject Headings) - soubor hesel pro věcné třídění knih a článků. Na některých z těchto aktivit se podílí i naše knihovna.

Odborná knihovna Masarykova onkologického ústavu (dále MOU) slouží především zaměstnancům; pokud to kapacita dovolí, tak i odborníkům z jiných institucí a studentům. Jejím sídlem jsou 2 místnosti v nejvyšší patře nové budovy, z nichž jedna

slouží jako studovna a půjčovna s volným výběrem knih i periodik, druhá jako pracovna dvou knihovnic. Knihovna je poměrně dobře vybavena moderní přístrojovou technikou, kterou ke své práci nezbytně potřebuje. Novější knižní fond je zkatalogizován v knihovnickém počítačovém programu *KP-win*. Do tohoto software vkládáme i publikační činnost pracovníků ústavu a knihovni fond Edukačního centra MOU. Databáze je využívána i pro účely RIV (Rejstřík informací o výsledcích vědy a výzkumu) - každoročně dodávané výsledky našeho ústavu Radě vlády pro vědu a výzkum.

K službám knihovny patří kromě využívání vlastního fondu i půjčování z jiných knihoven formou cirkulace, *MVS* (Mezi-knihovní výpůjční služba), rešerše na zadané téma a následné opatření informací v tištěné i elektronické formě. Obecná proměna práce knihovníků v poslední době se projevuje i u nás v odlivu uživatelů z prostor knihovny a jejich přesunu k e-mailovým nebo telefonickým objednávkám a dotazům. Počet rešerší sice neklesá, ale objevuje se stále více poučených uživatelů, kteří pracují samostatně a dotazy s námi pouze konzultují. Proto je pro nás nezbytné udržovat neustále kontakt s nejnovějšími zdroji a druhy medicínským informací a pracovat v této oblasti i aktivně.

Odborná knihovna MOU odebírá 26 specializovaných časopisů, z nichž 5 je unikátů (pouze jeden výtisk v ČR), dalších 13 titulů bereme jako jediní kromě Prahy (příp. Olomouce). K dalším časopisům se dostáváme pomocí různých bibliografických databází obsahujících též fulltexty, např. *Proquest* a *EIFL Direct* v tzv. národní licenci a *OVID Technologies* v rámci grantu konsorcia 15 lékařských knihoven. Spolupracujeme na získání dalších grantů: např. databáze časopisů *Lipincot*, *Williams and Wilkins*, *CINAHL* pro ošetřovatelství, Oborová informační brána pro výzkum a vývoj v medicíně. V současné době máme v *OVIDu* přístup i ke dvěma elektronickým knihám. Protože své časopisy poskytujeme soubornému katalogu, dostáváme se jeho prostřednictvím k dalším cca 8000 periodik, které buď odebíraly nebo berou v současnosti další instituce. Při vzájemných výměnách stojí odborný článek několik Kč, zatímco jeho přímý nákup v zahraničí několik stovek Kč. I proto je třeba udržovat časopi-secký fond knihovny MOU alespoň ve stávajícím rozsahu, abychom si zachovali v této „výměnné burze“ svou atraktivitu.

Pravidelná dotace MZ na podporu lékařských informací nebyla v posledních letech vysoká. Proto jsme velmi uvítali novou „Konceptci rozvoje sítě zdravotnických knihoven na léta 2005-2010“, která byla v létě schválena Ministerstvem zdravotnictví. Dokazuje nový zájem o služby knihoven a slibuje do budoucna mj. i lepší dotační podporu informační práci důležité pro vědu a výzkum.

SAMOSTATNÁ PEROPERAČNÍ INTERSTICIÁLNÍ HDR BRACHYRADIOTERAPIE U ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU – PRVNÍ VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE

SOLE PEROPERATIVE INTERSTITIAL HDR BRACHYTHERAPY IN EARLY STAGE BREAST CARCINOMA – FIRST RESULTS OF A CLINICAL TRIAL

RŮŽIČKOVÁ J.¹, ŠLAMPA P.¹, SOUMAROVÁ R.¹, CHRENKO V.², FAIT V.², BARTLOVÁ R.³, TICHÁ H.³, ŽALOUĐÍK J.²

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

¹ ODDĚLENÍ RADIČNÍ ONKOLOGIE

² ODDĚLENÍ CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

³ ODDĚLENÍ RADIOLOGICKÉ FYZIKY

Souhrn: Novým přístupem v adjuvantní léčbě časných stadií karcinomu prsu je samostatná brachytherapie oblasti lůžka tumoru s jeho bezprostředním okolím. Metoda je vhodná pro pacientky s nízkým rizikem lokální recidivy – nádor menší než 3 cm, N0, nebo maximálně 3 pozitivní uzliny, invazivní ductální karcinom, negativní okraje, věk nad 40 let, pozitivní steroidní receptory, nízký grading. Cílem klinické studie řešené v Masarykově onkologickém ústavu bylo zavedení metodiky peroperační intersticiální HDR brachytherapie, zhodnocení lokální kontroly, komplikací a kosmetického efektu. **Metodika:** Od března 2002 do července 2004 bylo zařazeno do studie celkem 25 pacientek s klinickým stadiem I-II karcinomu prsu bez přítomnosti rizikových faktorů lokální recidivy. Všechny pacientky podstoupily parciální mastektomii s disekcí axily či vyšetřením sentinelové uzliny. Peroperačně byly zavedeny do oblasti lůžka tumoru intersticiální katetry pro brachytherapii. Konformní plánování bylo provedeno v plánovacím systému BrachyVision na základě prostorové rekonstrukce CT řezů. Ozáření bylo zahájeno pět dnů po operaci po obdržení definitivní histologie. K ozáření byl použit high dose rate (HDR) afterloadin-gový ozařovač Varisource, kde je zdrojem záření ¹⁹²Ir. Cílový objem byl ozářen jednotlivou dávkou 3,4 nebo 4,0 Gy, celkem 8-10 frakcí v průběhu 4-5 dnů. **Výsledky:** Celkem bylo hodnoceno 19 pacientek, které splnily vstupní kritéria studie. Medián věku byl 63 let. Medián sledování je 11 měsíců. U jedné pacientky jsme zaznamenali lokální recidivu 19 měsíců po skončení brachytherapie. Byla lokalizována v odlišném kvadrantu prsu a byla jiného histologického typu. Celkový kosmetický efekt byl hodnocen jako dobrý až výborný u 18 pacientek, jako uspokojivý u 1 pacientky. **Závěr:** Předběžné výsledky naší studie jsou povzbudivé pro možnost využití samostatné poresekční intersticiální brachytherapie u vybraných pacientek s karcinomem prsu I. a II. klinického stádia.

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie, peroperační radioterapie, intersticiální HDR brachytherapie

Summary: Sole brachytherapy for partial breast irradiation is a new approach in the adjuvant treatment of early stage breast carcinoma. The method is suitable for patients with low risk of local recurrence – tumor less than 3 cm, N0, or maximal 3 nodes positive, invasive ductal histology with negative margins, age over 40 years, steroid receptors positive, low grade tumors. The aim of the clinical study performed in the Masaryk Memorial Cancer Institute was to establish the method of peroperative interstitial HDR brachytherapy and evaluate the local control, complications and cosmesis of this method. **Methods:** Between March 2002 and July 2004, 25 women with stage I-II breast cancer without risk factors for the local relapse were enrolled into the study. All patients underwent partial mastectomy with dissection of the axilla or sentinel node biopsy. Brachytherapy catheters were placed into the area of tumour bed at the time of excision. Conformal planning was performed in the BrachyVision planning system using the three-dimensional reconstruction of CT scans. Irradiation was started 5 days after surgery when the final histology was received. High dose rate (HDR) afterloader Varisource with ¹⁹²Ir source was used to deliver 3,4 or 4,0 Gy per fraction, 8-10 fractions in 4-5 consecutive days to the target volume. **Results:** 19 patients were eligible for this study. The median patient age was 63 years. The median follow-up was 11 months. One local recurrence was diagnosed 19 months after brachytherapy. It occurred in another quadrant and was histologically distinct from the original tumor. The global cosmetic scores were good to excellent in 18 cases and fair in 1 patient. **Conclusion:** The preliminary results of our study are encouraging for the use of sole peroperative interstitial brachytherapy in selected patients with early stage breast cancer.

Key words: breast cancer, radiotherapy, peroperative radiotherapy, interstitial HDR brachytherapy

Úvod

V léčbě karcinomu prsu I. a II. klinického stádia je současným standardním přístupem konzervativní chirurgický výkon s následnou pooperační radioterapií celého postiženého prsu, event. spádové lymfatické oblasti a cílené ozáření oblasti lůžka tumoru. Pooperačním ozářením snížíme výskyt lokálních recidiv a dosáhneme tak stejných léčebných výsledků jako při radikální mastektomii.^{1,2,3,4,5} Z četných studií vyplývá, že přibližně v 80% vzniká lokální recidiva v lůžku původního tumoru.^{6,7} Tento fakt vedl k myšlence ozářit pouze lůžko tumoru s jeho bezprostředním okolím. Současně je také možné zkrá-

tit celkovou dobu ozáření použitím akcelerovaného režimu. Množství probíhajících klinických studií hodnotí léčebné výsledky a kosmetický efekt tohoto léčebného přístupu. V zásadě je možno použít několik ozařovacích technik, není dosud jasné, která technika je optimální. Nejvíce dat je zatím k dispozici při použití intersticiální HDR brachytherapie. Mezi další metody akcelerovaného ozáření lůžka tumoru patří použití balónkového katetru (MammoSite), intraoperační ortovoltážní radioterapie či trojrozměrná konformní zevní radioterapie (3D-CRT).^{8,9,10}

V současné době již několik studií fáze I-II s intersticiální HDR

brachyradioterapií prokázalo stejné výsledky v pětileté lokální kontrole jako při standardním zevním ozáření celého prsu včetně doozáření lůžka tumoru. Kosmetický efekt je výborný až dobrý u více než 90% pacientek.^{11,12,13,14,15,16,17} Cílem těchto studií je dosažení minimálního výskytu lokální recidivy - u méně než pěti procent pacientek. Důraz je kladen na vhodnou selekci pacientek a přesné určení cílového objemu. Nezbytným předpokladem je konformní trojrozměrné 3D plánování brachyradioterapie na podkladě CT řezů. Pro samostatnou brachyradioterapii jsou vhodné pacientky s časným stadiem karcinomu prsu (T1, T2 - tumor do 3 cm, N0 nebo max. tři uzliny pozitivní) bez přítomnosti rizikových faktorů (jedno ložisko, negativní okraje, ductální karcinom, bez přítomnosti extenzivní intraduktální komponenty, věk nad 40 let, pozitivní steroidní receptory, grading 1,2).^{17,18,19,20,21} Cílem klinické studie řešené v Masarykově onkologickém ústavu bylo zavedení metodiky peroperační intersticiální HDR brachyradioterapie, zhodnocení lokální kontroly, komplikací a kosmetického efektu.

Materiál a metody

Od března 2002 do července 2004 bylo zařazeno do studie celkem 25 pacientek s klinickým stádiem I/II karcinomu prsu. Studie byla schválena etickou komisí ústavu, všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas. Vstupními podmínkami byl věk nad 40 let, velikost nádoru do 3 cm, verifikovaný invazivní ductální karcinom, umístění nádoru více než 1 cm pod povrchem kůže, negativní resekční okraje, negativní uzliny nebo maximálně tři uzliny pozitivní, předoperační mammografie bez přítomnosti mikrokalcifikací na ploše více než 3 cm², provedený RTG plic, UZ jater a scintigrafie skeletu.

Před operací měly pacientky CT vyšetření postiženého kvadrantu. Všechny pacientky podstoupily parciální mastektomii s disekcí axily či vyšetřením sentinelové uzliny. Do lůžka dutiny po lumpektomii byly umístěny rtg kontrastní klipy. Peroperačně byly nejprve tzv. free hand technikou umístěny do lůžka nádoru kovové jehly, které byly vzápětí nahrazeny plastickými katetry pro intersticiální brachyterapii. Počet a rozmístění aplikátorů byl závislý na velikosti lůžka nádoru, nejčastěji byla použita dvourovňová punktura – Obr. 1. Za 3-5 dnů po operaci bylo provedeno plánovací CT vyšetření. Vzdálenost jednotlivých řezů byla volena 5 mm při tloušťce řezu 2 mm. CT řezy byly on-line přeneseny do plánovacího systému BrachyVision a dále zpracovány.

Nejprve byl v každém CT obrazu zakreslen plánovací cílový objem. Cílový objem je určen velikostí lůžka tumoru s dvoucentimetrovým lemem do okolí lůžka. Lůžko tumoru, resp. dutinu po lumpektomii, upřesňují rtg kontrastní klipy, seromová dutina, samotné aplikátory a předoperační CT snímky. Z důvodů bezpečného plánování radioterapie jsou v izodózním plánu konturovány všechny kritické struktury jako žebra, plíce a kůže, a je zakreslena poloha všech aplikátorů. Pláno-



Obr. 1: Prs s peroperačně zavedenými intersticiálními katetry.



Obr. 2: Dobrý kosmetický efekt u pacientky 13 měsíců po skončení brachyterapije.

vací systém umožňuje prostorové znázornění cílového objemu a aplikátorů ve vztahu ke kritickým strukturám - kůži a hrudní stěně. Po stanovení ozařovacích časů v každé pozici zdroje je geometricky optimalizována dávková distribuce. Manuálně je dále možný, v případě nutnosti, lokální posun referenční izodózy a tím dodatečná změna ozařovacích časů v jednotlivých pozicích zdroje. Tak se přizpůsobuje tvar referenční izodózy nepravidelnému cílovému objemu (konformní plánování).

U všech pacientek v souboru bylo ozařování zahájeno pátý den od operace po obdržení definitivní histologie. Brachyradioterapie byla aplikována 2x denně při jednotlivé dávce 3,4 Gy s minimální 6-ti hodinovou pauzou mezi frakcemi. Celkově bylo aplikováno 10 frakcí za pět dnů při celkové dávce záření 34 Gy. Ve třech případech, byl použit alternativní způsob čtyřdenní aplikace brachyradioterapie (8 x 4,0 Gy) s ekvivalentním biologickým efektem. K ozáření byl u všech pacientek souboru použit high dose rate (HDR) afterloadingový ozařovač VariSource (fa Varian), kde zdrojem záření je radionuklid Iridia 192.

V případech, kdy podle výsledku definitivní histologie nebylo splněno některé kritérium, byly pacientkám aplikovány pouze 3-4 frakce jako cílené ozáření lůžka tumoru s následnou zevní radioterapií (již bez cíleného ozáření lůžka tumoru elektronovým svazkem).

Po celou dobu přítomnosti katetrů v mammě byla pacientkám profylakticky podávána antibiotika. Katetry byly po ukončení brachyradioterapie (přibližně desátý den od operace) bezbolestně odstraněny.

Pacientky byly dále léčeny podle standardních indikačních kritérií pro jednotlivá klinická stádia onemocnění a podle rizikových faktorů (chemoterapie, hormonoterapie). Pacientky byly a nadále jsou pečlivě sledovány v tříměsíčních intervalech, hodnocena je lokální kontrola, komplikace léčby, akutní a pozdní nežádoucí účinky a celkový kosmetický efekt.

Tab. 1: Charakteristika souboru pacientek, přehled parametrů plánování, dávek brachyradioterapie.

pořad. č.	ozařovaná oblast	počet frakcí	počet ozař. rovin	počet AT	dávka na frakci (Gy)	PTV (cm ³)	D min (%)	D max (%)	median (%)	V 85 (odhad z grafu DVH) (%)	V 100 (odhad z grafu DVH) (%)	V 150 (odhad z grafu DVH) (%)	DHI
1	m.sin.	10	2	9	3,4	71,2	59,6	1380,2	147,7	94,0	83,5	48,5	0,419
2	m.sin.	9	2	7	3,4	137,6	32,0	950,1	119,9	82,0	68,0	24,0	0,647
3	m.dx.	10	2	10	3,4	100,9	62,8	718,8	138,2	98,0	92,0	39,0	0,576
4	m.sin.	10	1	5	3,4	56,0	52,9	1380,8	139,5	92,5	81,0	43,5	0,463
5	m.sin.	8	2	11	4,0	103,5	0,0	1327,0	175,4	99,0	95,0	64,0	0,326
6	m.sin.	10	2	11	3,4	123,4	67,4	2036,9	173,3	98,5	95,5	64,5	0,325
7	m.dx.	10	1	6	3,4	100,2	51,6	1038,6	141,5	93,0	83,5	44,0	0,473
8	m.sin.	10	2	7	3,4	46,9	69,3	901,6	158,1	97,5	91,5	55,5	0,393
9	m.sin.	10	2	9	3,4	76,3	56,2	1033,6	158,6	98,0	92,5	57,5	0,378
10	m.sin.	10	1	7	3,4	40,1	52,4	708,6	115,2	82,0	65,0	26,0	0,600
11	m.sin.	10	2	7	3,4	76,8	60,4	1272,2	145,7	93,0	82,5	47,5	0,424
12	m.dx.	10	2	14	3,4	304,4	55,2	893,5	158,3	97,0	89,0	54,0	0,393
13	m.dx.	10	1	5	3,4	160,1	49,9	1448,7	121,5	88,0	72,5	32,0	0,559
14	m.dx.	10	1	7	3,4	91,3	66,1	886,7	145,9	96,0	86,5	47,5	0,451
15	m.sin.	8	2	10	4,0	69,0	52,6	575,9	150,4	95,5	87,0	50,5	0,420
16	m.sin.	10	2	9	3,4	107,2	48,3	1303,1	164,8	98,5	95,5	61,0	0,361
17	m.dx.	8	2	9	4,0	144,0	61,5	1116,4	156,9	96,0	88,0	54,0	0,419
18	m.sin.	10	2	9	3,4	76,2	63,9	593,2	152,6	97,0	90,5	52,0	0,425
19	m.dx.	10	2	12	3,4	77,4	52,8	574,1	137,9	91,0	79,0	42,5	0,462
	medián			9		91,3	55,2	1033,6	147,7	96,0	87,0	48,5	0,424

počet AT = počet aplikačních trubiček, PTV = plánovací cílový objem, D min = minimální dávka v cílovém objemu, D max = maximální dávka v cílovém objemu, medián = medián dávky v cílovém objemu, V85, V100, V150 = objem ozařený 85, 100, 150 procenty předepsané dávky, DHI = dose homogeneity index

Výsledky

Do studie bylo celkem zařazeno 25 pacientek, z nichž 6 bylo následně vyřazeno pro nesplnění vstupních kritérií (pět pacientek pro nevhodný histologický typ - lobulární karcinom nebo grading 3, u jedné pacientky byly zjištěny pozitivní okraje exstirpátu). Hodnoceno bylo tedy celkem 19 pacientek. Medián věku byl 63 let (44-77 let). Medián sledování je 11 měsíců (1 až 25 měsíců). Ve čtyřech případech byla použita jednorovinná punktura, v patnácti případech dvojrovinová punktura. Medián počtu aplikačních katetrů byl 9 (5-14). Medián velikosti cílového objemu PTV byl 91,3 cm³ (40,1-304,4 cm³). 100% izodóza pokrývala 87 % cílového objemu. Charakteristiku souboru, parametry dose volume histogramu (DVH) a dose homogeneity index (DHI) shrnuje tabulka - Tab 1.

Lokální recidiva byla zjištěna pouze u jedné pacientky 19 měsíců po ukončení radioterapie. Byla však lokalizována v jiném kvadrantu a byla navíc odlišného histologického typu. Tento relaps lze tedy hodnotit spíše jako metachronní duplicitní nádor.

Z komplikací uváděného léčebného postupu lze uvést výraznější lokální hematom v oblasti lůžka tumoru a mammy - celkem u pěti pacientek. U jedné z těchto pacientek navíc vznikla následná infekce hematomové dutiny a u dvou nemocných byla nutná incize kolikovaného hematomu. U obou po incizi následovalo protrahované hojení 2 a 3 měsíce. U všech pacientek dávka záření na kůži nepřesáhla 50% předepsané dávky v cílovém objemu. Zatím nebyla pozorována výraznější kožní toxicita (teleangiektázie, atrofie kůže, kožní fibróza). Kosmetický efekt byl u 18 pacientek hodnocen jako dobrý až výborný (1.-2. st. dle RTOG), jako uspokojivý (st. 3) u jedné pacientky - Obr. 2. Bližší hodnocení léčebných výsledků nebylo možné vzhledem k příliš krátké době sledování.

Diskuze

Intersticiální HDR brachyradioterapie se používá v léčbě karcinomu prsu již řadu let a má standardně stanovené indikace. Při plánování léčby se tradičně využívá dvou ortogonálních rtg snímků, které však neposkytují přesnou představu o dávkovém pokrytí cílového objemu a dávkách v kritických strukturách. V případě přijetí hypotézy, že u vybraných skupin pacientek je dostačující ozáření pouze lůžka tumoru s jeho bezprostředním okolím, je nutné jasně definovat cílový objem a mít možnost zkontrolovat dávkovou distribuci uvnitř tohoto cílového objemu. Nové moderní plánovací systémy v brachyradioterapii, které využívají podobně jako v zevní radioterapii trojrozměrnou prostorovou rekonstrukci na základě CT vyšetření, dovolují konformní plánování radioterapie (přízpusobení předepsané referenční izodózy nepravidelnému cílovému objemu). V procesu plánování konformní brachyradioterapie je však zároveň nutné kontrolovat kritéria dávkové homogeneity, tzv. dose homogeneity index (DHI). Dále je nezbytné při plánování sledovat objem, který je ozářen vysokými dávkami (V150, V200 - objem ozařený 150, 200 procenty předepsané dávky) tak, abychom předešli ireverzibilním pozdním nežádoucím účinkům léčby zářením - fibróze, tukové nekróze a tím špatnému kosmetickému efektu.²² Je nutné si uvědomit, že pozdní vedlejší účinky léčby (late effect) se mohou zvyrazňovat s postupujícím časem a pokud po dvou letech je kosmetický efekt dobrý až výborný u 90% pacientek, po pěti až deseti letech už to může být podstatně méně.²³ Plánovací cílový objem je určen na základě polohy rtg kontrastních klipů, aplikátorů, seromové dutiny a předoperačního CT vyšetření. Je definován jako postlumpetomická dutina s dvoucentimetrovým lemem. Lem zahrnuje chirurgické a radioterapeutické okraje, přitom nesmí přesahovat svalovou fascii a kožní cévy.²²

Technika peroperačního zavedení katetrů pro brachyterapii „z volné ruky“, tzv. free hand technika, umožňuje přímou vizualizaci lůžka tumoru a tím přesné určení cílového objemu a přesné umístění aplikátorů. Vyžaduje však určité brachyterapeutické zkušenosti, trénink a zručnost při rozmístění katetrů, protože žádný plánovací systém již pak nemůže upravit geometricky špatně provedenou punkturnu. Další výhodou peroperační aplikace je pouze jeden invazivní zákrok.

Při výběru vhodných pacientek pro aplikaci samostatné brachyradioterapie lůžka tumoru je nutné vybírat pacientky s nízkou pravděpodobností vzniku lokální recidivy (velikost nádoru do 3 cm, verifikovaný invazivní duktální karcinom, negativní okraje, negativní uzliny nebo maximálně tři uzliny pozitivní). Je nutné si uvědomit, že míváme záměrně zbytek prsu, kde se statisticky vyskytuje kolem 20 % lokálních recidiv.^{8,22}

Probíhající randomizovaná studie NSABP/RTOG fáze III srovnává koncepci částečného ozáření prsu různými technikami (intersticiální HDR brachyradioterapie, použití balónkového katetru při brachyradioterapii - MammoSite, 3D konformní zevní radioterapie) se standardní zevní radioterapií celého prsu. Pacientky jsou stratifikovány dle věku, stádia, hor-

monálních receptorů aj. Tato i další probíhající randomizované studie by měly vymezit jasné indikace a zároveň i limitace této metody adjuvantní léčby zářením.²⁴

Závěr

Výsledky studie Masarykova onkologického ústavu, stejně jako dosud publikovaná data jiných studií, jsou povzbudivé pro možnost využití samostatné porsekní intersticiální brachyradioterapie u vybraných pacientek s karcinomem prsu klinického stádia I, II. Mezi výhody této léčebné modality patří především podstatné zkrácení doby radioterapie, tím také zkrácení doby hospitalizace a snížení ekonomických nákladů na léčbu. Neméně důležitou výhodou je zmenšení toxicity radioterapie, což je dosahováno snížením velikosti objemu a dávky záření okolních zdravých tkání jako jsou plíce, srdce, kůže a hrudní stěna. Tak lze předpokládat i zlepšení kosmetického efektu léčby. Tuto léčebnou metodu nelze zatím považovat za standardní způsob léčby karcinomu mammy; je nutné vyčkat výsledků randomizovaných studií.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. NC/7108-3

Literatura

1. Clark R.M., Whelan T, Levine M., Robeerts R., Willan A., Mc Culloch P., Wilkinson R.H., Mahoney L.J.: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst* 88:165-174,1996
2. Fischer B., Anderson S., Redmond C.K., Wolmark N., Wickerham D.L., Cronin W.M.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456-1461,1995
3. Forrest P.A., Stewart H.J., Everington D., Prescott R.J., Mc Ardle C.S., Harnette A.N., Smith D.C., George W.D.: On behalf of Scottish Cancer Trials Breast Group. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of Scottish trial. *Lancet* 348:700-713,1996
4. Jacobson J.A., Danforth D.N., Cowan K.H., d'Angello T., Steinberg S.M., Pierce L., Lippman M.E., Lichter A.S., Glastein E., Okunieff P.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 332:907-911, 1995
5. Sarrazin D., L. M.G., Arriagada R., Benhamou S., Benhamou E., Lasser P., Fontaine F., Spielman M., Rochard F., Le Chevalier T., Lacour J.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14:177-184,1989
6. Heimann R., Powers C., Halpern H.: Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. *Cancer*; 78:1722-1730,1996
7. Fischer E., Anderson S., Redmond C., Fischer B.: Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological finding from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol*.1992; 8: 161-6
8. Buchholz T.A., Belkacémi Y.: Accelerated partial breast irradiation (APBI): ready for prime time? *Radiother Oncol* Vol. 71 (suppl. 2) 2004
9. Polgar C., Major T., Niehoff P., Kovacs G.: Mammosite: technical factors and outcome – European experience. (Abstract) *Radiother Oncol* Vol 71 (suppl. 2) 2004
10. Vaidya J.S., Tobias J.S., Baum M. et al.: Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *The Lancet Oncology* Vol 5, 165-173, 2004
11. Baglan K.L., Martinez A.A., Frazier R.C. et al.: The use of high-dose-rate brachytherapy alone after lumpectomy in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* Vol. 50, No. 4 1003-1011, 2001
12. Das R.K., Patel R., Shah H., Odau H., Kuske R.R.: 3D CT-based high-dose-rate breast brachytherapy implants: Treatment planning and quality assurance. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* Vol. 59, No. 4, 1224-1228, 2004
13. Kuske R.R., Winter K, Arthur D, et al.: A phase I/II trial of brachytherapy

- alone following lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of Radiation Therapy Oncology Group 95-17. [Abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(2 suppl 1): A-151, 87, 2002.
14. Kuske R.R., Winter K., Arthur D.W., et al.: A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: initial outcomes of RTOG 9517. [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-565, 18s, 2004.
15. Polgar C., Major T., Somogyi A., Fodor J., Toth J., Sulyok Z., Forrai G., Nemeth G.: Sole brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relaps. *Neoplasma*, 46(3), 182-9, 1999.
16. Vicini F., Kini V.R., Chen P., et al.: Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol* 70(1), 33-40, 1999
17. Kuske R.R., Bolton J., Wilenzick R., McKinnon W., Pullen B., Scroggins T., Zakris E., Fineberg B.: Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in T1S, T1, T2, N0-1 breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30(1): 245: 1994.
18. Soumarová R., Horová H., Růžicková J., Lišková I., Petráková K., Budíková M., Horová I, Šlampa P.: Faktory ovlivňující vznik lokální recidivy a vzdálené diseminace u pacientek s prs zachovávajícím chirurgickým výkonem a pooperační radioterapií. *Onkologie v gynekologii a mammologii*, 2001, s. 88-91
19. Touboul E., Buffat L., Belkacémi Y., et al: Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(1)1999
20. Blamey R: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial: Comparing wide local excision alone with wide local excision plus radiotherapy in small well differentiated breast cancers. *European Journal of Cancer*, Vol., 36, suppl. 5, 2000
21. Liljegin G., Lindgren A., Bergh J., Nordgren H., Tabar L., Holmberg L.: Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 8: 235 – 241, 1997
22. Nag S., Kuske R.R., Vicini F.A., Arthur D.W., Zwicker R.D.: Brachytherapy in the treatment of breast cancer. Recommendations from the American Brachytherapy Society. *Oncology* Vol. 15, No. 2, 195-207, 2001
23. Póti Z., Nemeskéri C., Fekésházy A., Sáfrány G. et al.: Partial breast irradiation with interstitial 60Co brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* Vol. 58, No. 4, 1022-1033, 2004
24. Vicini F., Baglan K., Kestin L., et al.: The Emerging role of brachytherapy in the management of patients with breast cancer. *Semin Rad Oncol*, Vol. 12, No. 1, 31-39, 2002

PERIOPERAČNÍ HYPERFRAKCIONOVÁNA BRACHYTERAPIE S VYSOKÝM DÁVKOVÝM PŘÍKONEM V LÉČBĚ SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

PERIOPERATIVE HYPERFRACTIONATED HIGH-DOSE RATE BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

PETERA J.¹, NEUMANOVÁ R.², ODRAŽKA K.¹, ONDRÁK M.³, ŽALOUĐÍK J.³, JANÍČEK P.⁴, PROCHÁZKA E.⁵, KOHLOVÁ T.¹

¹ KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

² ODDĚLENÍ RADIČNÍ ONKOLOGIE, FN BOHUNICE, BRNO

³ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

⁴ KLINIKA ORTOPEDIE, FN SVATÁ ANNA, BRNO

⁵ KLINIKA ORTOPEDIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem jako samostatná léčebná metoda nebo v kombinaci se zevním ozářením má pevné místo v adjuvantní léčbě po resekci sarkomů měkkých tkání. Zkušenosti s brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem v této indikaci jsou limitované. Cílem naší retrospektivní studie bylo hodnocení proveditelnosti hyperfrakcionované brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem u primárních a recidivujících sarkomů měkkých tkání. **Metodika:** Od února 1998 do června 2002 bylo léčeno 21 pacientů se sarkomy měkkých tkání intersticiální perioperační brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem. Brachyterapie byla použita u 10 pacientů v rámci primární léčby nádoru a u 11 pacientů pro léčbu recidivy. Deset pacientů bylo léčeno samostatnou brachyterapií (průměrná celková dávka 40 Gy) a 11 pacientů bylo léčeno kombinací zevního ozáření (40 – 50 Gy) a brachyterapie (celková průměrná dávka 24 Gy). Brachyterapie byla prováděna v hyperfrakcionovaném režimu 2,4 – 3 Gy dvakrát denně v 10 mm od roviny zdrojů. Doba sledování byla 14 – 65 měsíců (median 35 měsíců). **Výsledky:** Lokální kontrola u pacientů léčených pro primární tumor byla 100%. Lokální kontroly bylo dosaženo pouze u 2 z 11 pacientů léčených pro recidivu (12% pravděpodobnost pětileté lokální kontroly). Čtyři pacienti byli bez známek onemocnění po záchranném chirurgickém výkonu. Postradiační nekróza měkkých tkání byla pozorována ve 4 případech, podkožní píštěl v 1 případě a periferní neuropatie v 1 případě. **Závěr:** Naše studie přes malý počet pacientů prokazuje, že brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem je slibnou metodou v primární léčbě sarkomů měkkých tkání. Léčebné výsledky u opakovaných recidiv jsou špatné a v řadě případů by měla být brachyterapie použita časněji nebo by měla být upřednostněno radikální chirurgické řešení.

Klíčová slova: sarkomy měkkých tkání, brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem, lokální kontrola, komplikace

Summary: Background: Low dose rate brachytherapy alone or in combination with external beam radiotherapy is well-established adjuvant treatment after surgical resection in soft tissue sarcomas (STS). The experience with high dose radiotherapy in this indication is limited. The purpose of our retrospective study was an evaluation of the viability of perioperative hyperfractionated high dose brachytherapy for primary and recurrent soft tissue sarcomas. **Patients and methods:** From February 1998 through June 2002, 21 adult patients with soft tissue sarcomas were treated by interstitial perioperative high dose rate brachytherapy. Brachytherapy was used as a part of the treatment in 10 cases of primary tumors and in 11 cases of recurrent tumors. Ten patients were treated with brachytherapy alone (total mean dose 40 Gy) and 11 were treated with combination of external beam radiotherapy (40 – 50 Gy) and brachytherapy (total mean dose 24 Gy). Hyperfractionation 2.4 – 3 Gy twice daily at 10 mm from the plane of sources was used for brachytherapy. Follow-up periods were between 14 and 65 months (median: 35 months). **Results:** Local control in patients treated for primary soft tissue sarcomas was 100%. Local control was achieved only in 2 of 11 patients treated for recurrent tumor (5-year local control probability 12%). Four patients were disease free after salvage surgery. Soft tissue necrosis was seen in 4 cases, subcutaneous fistula in one case, and peripheral nerve palsy in one case. **Conclusion:** Our study – despite small number of patients – suggests, that perioperative high dose brachytherapy is easy and promising when used as a part of primary treatment for STS. The treatment results for repeated recurrences are poor and in a lot of cases brachytherapy should be used earlier or radical surgical approach should be considered for the salvage.

Key words: soft tissue sarcomas, high dose rate brachytherapy, local control, complications

Úvod

Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou vzácně se vyskytující nádory s vysokým rizikem lokální recidivy a s rizikem vzdálených metastáz. Od 70. let je standardním léčebným postupem kombinace konzervativní resekce a adjuvantní radioterapie. Jak zevní radioterapie (EBRT) tak brachyterapie (BT) byly použity k zlepšení lokální kontroly v porovnání se samostatným chirurgickým výkonem. Brachyterapie má několik teoretických předností před zevním ozářením: umožňuje dosažení vysokých dávek v cílovém objemu při šetření okolních zdravých tkání, krátká doba léčby limituje nebezpečí repopulace kmenových nádorových buněk, léčba může být zahájena bezprostředně po operaci, když počet klonogenních nádorových buněk je na minimu. Ozářený objem je rovněž mnohem menší, což může mít příznivý efekt na funkci postižené části těla. Brachyterapie může být použita jako součást primární léčby STS nebo pro terapii recidivy po samostatném chirurgickém výkonu či chirurgické resekci a zevní radioterapii. Brachyterapie byla porovnána se samostatnou chirurgickou léčbou v randomizované studii, lokální kontrola byla lepší v rameni s brachyterapií (8).

Většina publikovaných klinických zkušeností je založena na použití manuálního afterloadingu a brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem (LDR). V posledních letech se do klinické praxe dostala brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR BT). HDR BT má vyšší biologický efekt v porovnání

s LDR, který je ovšem více vyjádřen pro pozdně reagující tkáň než pro nádor. Důsledkem je zhoršený terapeutický poměr mezi dávkou nezbytnou ke kontrole nádoru a dávkou schopnou vyvolat pozdní postradiační poškození. HDR brachyterapii je třeba frakcionovat a použít vícečetné malé frakce záření k dosažení biologického efektu ekvivalentního k LDR. Předběžné zkušenosti s HDR intersticiální BT u STS jsou omezené a jsou cenná nová klinická data k zhodnocení úlohy HDR BT v léčbě STS.

Cílem naší retropektivní studie bylo hodnocení proveditelnosti, komplikací a lokální kontroly perioperační hyperfrakcionovaní HDR BT v léčbě STS.

Materiál a metoda

V období od února 1998 do června 2002 podstoupilo na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové a na oddělení radiační onkologie FN Bohunice perioperační HDR BT 21 pacientů, z toho 11 žen a 10 mužů. Průměrný věk pacientů v době BT byl 54 let (21 – 72). Perioperační BT byla použita v rámci primární léčby u 10 pacientů a u 11 byla kombinována s reoperací pro lokální recidivu. Histologicky se jednalo o epiteloidní sarkom (1x), leiomyosarkom (2x), synovialosarkom (3x), neurofibrosarkom (1x), fibrosarkom (3x), maligní fibrozní histiocytom (5x), extraoseální sarkom (1x), liposarkom (3x), chondrosarkom (1x), maligní mesenchymální tumor (1x). Stupeň diferenciace byl G1 (3x), G2 (5x), G3 (5x), G4 (3x) a v 5 případech nebyl stanoven. Chirurgický okraj byl hodnocen patologem v 10 případech jako negativní, v 5 případech jako těsný, ve 3 případech jako pozitivní a u 3 případů nebyl popsán. Nádor byl lokalizován na končetinách u 16 pacientů, na trupu u 5 pacientů. V 6 případech byl průměr tumoru < 5 cm, v 15 případech > 5 cm.

Deset pacientů bylo léčeno samostatnou HDR BT a 11 kombinací EBRT a HDR BT. BT samostatná byla použita u případů předléčených v minulosti EBRT nebo pokud nebylo možné dosáhnout dostatečných okrajů brachyterapeutickým implantátem. Doba sledování byla 14 – 65 měsíců (median 35).

Technika radioterapie

Pro BT byla použita technika plastických trubiček. Afterloadingové katetry byly umístěny peroperačně do lůžka tumoru (Obr. 1). Lůžko tumoru bylo hodnoceno simultánně chirurgem a radiačním onkologem. Cílový objem zaujímal lůžko tumoru s bezpečnostním okrajem 2 cm v kraniálním a kaudálním

směru a 1,5 – 2 cm ve mediálním a laterálním směru. Afterloadingové katetry byly aplikovány ze separátních perkutánních vpichů paralelně s rozestupy 1 – 2 cm. Katetry byly fixovány absorbovatelnými stehy k lůžku nádoru a v oblasti kožních výstupů fixačními knoflíky a suturou. Poté byla provedena sutura operační rány po vrstvách. Pooperačně byly provedeny ortogonální rentgenové snímky se zavedenými markery zdrojů a výpočet distribuce dávky na plánovacím systému. Frakcionovaná HDR BT byla zahájena pátý až jedenáctý den po operaci pomocí automatického afterloadingového přístroje Gammamed (MDS Nordion – Gammamed, Německá spolková republika). Byly aplikovány jednotlivé frakce 2,4 – 3 Gy dvakrát denně, specifikované ve vzdálenosti 10 mm od roviny aplikace. Interval mezi dvěma frakcemi byl minimálně 6 hodin. Celkové použité dávky byly 30 – 54 Gy (median 40 Gy) při samostatné brachyterapii a 18 – 24 Gy (median 24 Gy) v kombinaci se zevním ozářením.

Dávky ze zevního ozáření byly 40 – 50 Gy. Cílový objem pro zevní radioterapii zaujímal postižený kompartment. Pro léčbu byl použit lineární urychlovač a trojdimenzionální technika plánování.

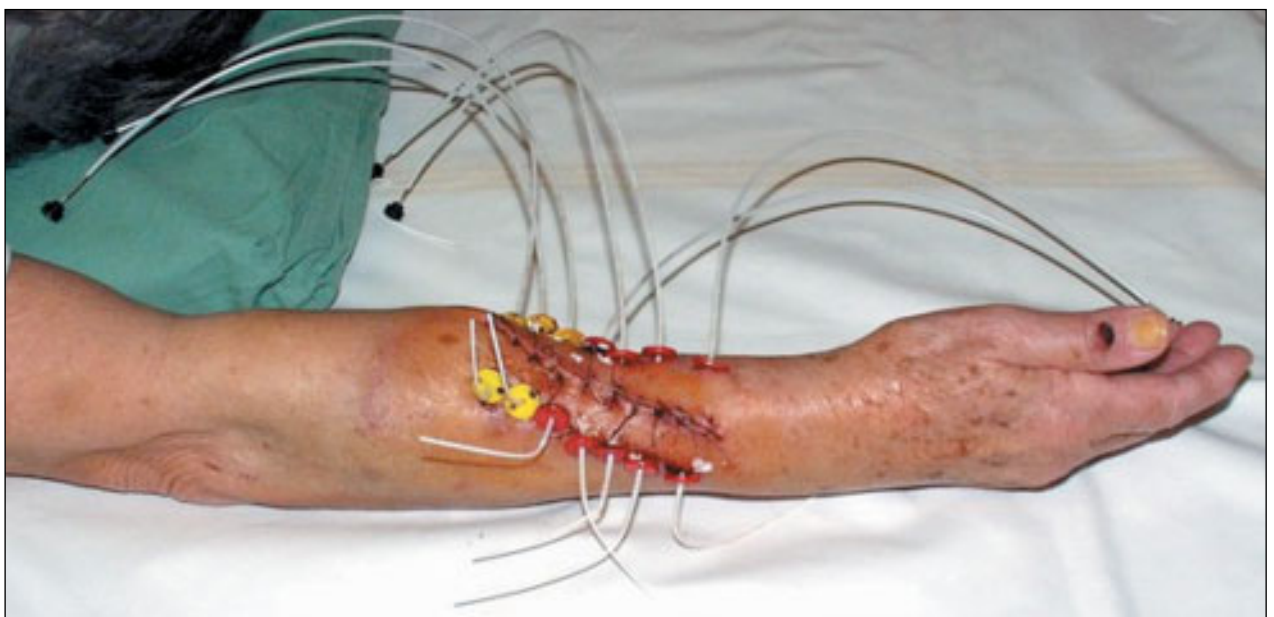
U pacientů s vysokým gradíngem tumoru byla podána adjuvantní chemoterapie založená na doxorubicinu a ifosfamidu.

Výsledky

Výsledky ve skupině pacientů léčených brachyterapií v rámci primární léčby a ve skupině léčené pro recidivu jsou shrnuty v tabulkách 1 a 2. V první skupině byla lokální kontrola dosažena u všech 10 pacientů. Dva pacienti zemřeli na vzdálené metastázy a jeden pacient podstoupil resekci a chemoterapii pro plicní metastázu a byl bez známek onemocnění. Ve druhé skupině byli 2 pacienti bez známek onemocnění 57 a 18 měsíců po BT. Lokální recidiva se objevila u 6 pacientů a 3 pacienti byli postiženi jak lokální recidivou tak plicními metastázami. Po záchranném chirurgickém výkonu bylo 6 pacientů bez známek onemocnění, 3 pacienti zemřeli na progresi onemocnění, jeden pacient zemřel na toxicitu chemoterapie a jeden pacient byl naživu s plicními metastázami.

Lokální kontrola byla dosažena u 5 z 11 pacientů s pozitivními, těsnými nebo neurčenými chirurgickými okraji a u 7 z 10 pacientů s negativními okraji. U pacientů léčených kombinací EBRT a BT bylo bez recidivy 10 z 11 pacientů, ale pouze z 10 pacientů ve skupině léčené BT samostatnou.

Čas do lokální recidivy byl 4 – 41 měsíců (median 16). Neby-



Obr. 1: Technika intersticiální brachyterapie.

Tabulka 1: Perioperační HDR brachyterapie v primární léčbě.

Pacient č.	Chirurgický okraj	EBRT	HDR	Doba sledování stav	Recidiva (měs.)	Záchranná léčba	Vzdálené metastázy	Léčba	Komplikace
1	positivní		18x3 Gy	NED 24					
2	negativní	40 Gy	12x2,5 Gy	DM 51			mozek plic	CHT	nekróza měkkých tkání
3	negativní	45 Gy	8x3 Gy	NED 33					
4	těsný	40 Gy	8x3 Gy	NED 29			plíce	extirpace CHT	
5	neurčen	40 Gy	8x2,5 Gy	NED 32					
6	negativní	40 Gy	8x3 Gy	NED 35					
7	těsný	50 Gy	10x3 Gy	NED 42					subkutánní píštěl
8	negativní	40 Gy	8x3 Gy	NED 65				extirpace, EBRT, CHT	
9	negative	45 Gy	8x3 Gy	NED 40					
10	negative	50 Gy	6x3 Gy	DM 14			plíce	CHT	

CHT = chemoterapie
měs. = měsíce

EBRT = zevní radioterapie
NED = bez známek onemocnění

HDR = brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
DM = zemřel na vzdálené metastázy

Tabulka 2: Perioperační HDR brachyterapie pro recidivu.

Pacient č.	Předchozí léčba	Chirurg. okraj	HDR	EBRT	Doba sledování stav	Recidiva (měs.)	Záchranná léčba	Vzdálené metastázy	Léčba	Komplikace
1	resekce i.a. CHT	těsný	17x3 Gy		NED 23	+ 4	amputace			kožní nekróza
2	8x resekce, CHT	neurčen	18x3 Gy		NED 32	+ 19	resekce			
3	resekce i.a. CHT	positivní	6x3 Gy	40 Gy	NED 57					parestézie
4	12x resekce i.a. CHT	positivní	16x3 Gy		DM 42	+ 16	amputace	plíce	extirpace CHT	subkutánní nekróza
5	resekce, EBRT, CHT	neurčen	15 x 3 Gy		Zemřel 14 na txc CHT	+ 13	resekce CHT			
6	resekce	negativní	6x3x Gy	44 Gy	NED 18					
7	2x resekce EBRT, i.a. CHT	negativní	8x2,4 Gy		DTM 18	+ 16	EBRT	plíce	CHT	
8	opakované resekce CHT, EBRT	negativní	15 x 3 Gy		DT 39	+ 15	resekce			nekróza měkkých tkání
9	opakované resekce EBRT	těsné	8 x 3 Gy		NED 45	+ 14	resekce EBRT			
10	2x resekce	negativní	6 x 3 Gy	50 Gy	NED 51	+ 41	resekce			
11	2x resekce	těsné	10 x 3 Gy		naživu 51 generalizace	+30		plíce	CHT	

CHT = chemoterapie
HDR = brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
DTM = zemřel na lokální progresi a metastázy

DM = zemřel na vzdálené metastázy
i.a. = intraarteriální
měs.=měsíce

DT = zemřel na lokální progresi
EBRT = zevní radioterapie
NED = bez známek onemocnění
Txc = toxicita

ly pozorovány komplikace hojení či infekce v důsledku intersticiální aplikace. Závažná pozdní toxicita BT byla pozorována v 5 případech – 4x nekróza měkkých tkání, která se vždy zhojila po konservativní léčbě a 1x podkožní píštěl, která se zhojila po extirpaci. U jedné pacientky byla pozorována postradiční periferní neuropatie, v tomto případě byl v těsné blízkosti afterloadingových kateterů ischiadický nerv.

Diskuse

Výsledky perioperační BT s LDR iridiiem a celkovou dávkou 45 Gy ve 4 – 5 dnech demonstrovaly lokální kontrolu 80% u nepředlčených STS. Léčba pacientů s recidivou po chirurgickém výkonu a zejména po adjuvantní EBRT je velmi obtížná. Nicméně některé publikované práce dokladují, že i u těchto pacientů může být končetinu šetřící chirurgický výkon doplněný brachyterapií efektivní léčebnou metodou zachovávající funkci orgánu. LDR BT s dávkami 45 Gy se zdá být nejméně toxickou léčebnou modalitou (2,6).

Téměř veškeré publikované zkušenosti s BT u STS byly získány s užitím LDR BT. V současné době lze pozorovat posun k používání automatických afterloadingových přístrojů s vysokým dávkovým příkonem (> 12 Gy/hod). Je způsoben vyšším stupněm radiční bezpečnosti této techniky, kratší dobou léčby a vyšším komfortem pro pacienta. Přechod od LDR k HDR

je spojen s nebezpečím vyššího počtu komplikací pro danou úroveň kontroly nádoru, což platí zejména pro intersticiální aplikace. Data pro HDR BT v léčbě STS jsou vzácná a vyznačují se malými počty pacientů, krátkou dobou sledování a velkou variabilitou frakcionačních schémat. K publikování našich zkušeností jsme se rozhodli vzhledem k užití homogenní frakcionace 3 Gy 2x denně a zatím nejdelší publikované době sledování.

Alekhteyar (1) dosáhl 77% (10 ze 13 případů) lokální kontroly u STS léčených perioperační HDR BT (40 – 48 Gy/12 – 14 frakcí) samostatnou nebo kombinací EBRT (30 – 50 Gy) a HDR BT (20 – 24 Gy/7 – 8 frakcí). Masahiko Koizumi (5) léčil pomocí HDR BT 16 STS u 14 pacientů. Celková dávka z BT byla 40 – 50 Gy/7 – 10 frakcí při hyperfrakcionaci 2x denně. Doba sledování byla 19 – 46 měsíců (median 30). Lokální kontrola byla 75% po jednom roce a 48% po 2 letech. Z 8 případů, kde došlo k recidivě, 5 mělo makroskopicky pozitivní resekční okraje. Periferní postradiační neuropatie byla pozorována v 1 případě. Ve studii Rachbauerově (9), která používala techniku intraoperativní muláže, bylo dosaženo 100% lokální kontroly s medianem doby sledování 26 měsíců. Classen (3) popsal techniku hyperfrakcionované HDR BT u 2 pacientů s recidivou retroperitoneálních STS.

V naší studii s medianem sledování 35 měsíců byla lokální kontrola dosažena u všech 10 pacientů léčených pro primární sarkom, ale pětiletá pravděpodobnost lokální kontroly byla

jen 12% u pacientů léčených pro recidivu. Výsledky v této druhé skupině byly horší v porovnání se studii používajícími LDR BT. Pearistone (7) udává pravděpodobnost pětileté lokální kontroly 52% s medianem sledování 16 měsíců a Nori (6) 68% pětiletou lokální kontrolu. Všechny recidivy po BT se objevily u pacientů s více než 2 předchozími recidivami. V naší studii většina pacientů s recidivou měla intenzivní předchozí léčbu, tj. opakované resekce a event. chemoterapii včetně intraarteriálního podání a EBRT. Důvodem špatných výsledků může být jak vysoká biologická agresivita recidivujících nádorů tak hypoxie v těžce předléčených oblastech.

V našem retrospektivním souboru se v několika případech vyskytl nedostatečný popis histologického vyšetření, tj. neurčený stupeň diferenciacie sarkomu nebo chybějící údaj o okrajích chirurgické resekce. V současné době tyto údaje u pacientů striktně vyžadujeme.

Závěr

Naše studie přes malý počet pacientů prokazuje proveditelnost HDR BT u STS s přijatelným počtem komplikací. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem byla spojena se slibnými výsledky, pokud byla použita u primárních tumorů, u opakovaných recidiv byly výsledky špatné a brachyterapie by měla být použita časně nebo by mělo být upřednostněno radikální chirurgické řešení.

Literatura

1. Alekhteyar KM, Porter AT, Herskovic AM, Ryan J, Orton CG, Forman JD, Ahmad K: Preliminary results of hyperfractionated high dose rate brachytherapy in soft tissue sarcoma. *Endocuriether Hypertherm Oncol* 1994; 10: 179 – 184.
2. Chaudhary AJ, Laskar S., Bedhwar R.: Interstitial brachytherapy in soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 1998; 174:522 – 528.
3. Classen J, Hehr T, Lamprecht U, Zumbärgel A, Bamberg M, Budach W.: Hyperfractionated 192 Ir brachytherapy for recurrent retroperitoneal sarcoma: a technique for delivery of local tumor boost dose. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 118 – 122.
4. Harrison LB, Franzese F, Gaynor JJ: Long term results of a prospective trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 259 – 259.
5. Koizumi M, Inoue T, Yamzaki H, Teshima T, Tanaka E, Yushida K, Imai A, Shiomi H, Kagawa K, Araki N, Kuratsu S, Uchida A, Inoue T: Perioperative fractionated high-dose rate brachytherapy for malignant bone and soft tissue tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 980 – 993.
6. Nori D, Shupak K, Siu M: Role of brachytherapy in recurrent extremity sarcoma in patients treated with prior surgery and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1229 – 1233.
7. Pearistone DB., Janjan NA, Feig BW, Yasko AW, Hunt KK, Pollock RE, Lawyer A, Horton J, Pist: Re resection with brachytherapy for locally recurrent soft tissue sarcoma arising in a previously radiated field. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 26 – 33.
8. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM: A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1150 – 1155.
9. Rachbauer F., Sztankay A., Kreczy A., Sununu T., Bach Ch., Nogler M., Krismser M., Eichberger P., Schiest B., Lukas P.: High – dose rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 2003; 7: 480 – 485.

PREDIKTIVNÍ VÝZNAM SÉROVÉHO HER-2/NEU U NEMOCNÝCH S KARCINOMEM PRSU LÉČENÝCH HERCEPTINEM

SERUM HER-2/NEU AS PREDICTIVE FACTOR IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH HERCEPTIN

ŠIMÍČKOVÁ M., PETRÁKOVÁ K., PECEN L.*, NEKULOVÁ M., FRGALA T., NENUTIL R.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

* ÚSTAV INFORMATIKY AV ČR PRAHA

Souhrn. Východiska: HER-2/neu onkogen kóduje transmembránový receptor růstového faktoru, onkoprotein HER-2/neu. Jeho zvýšená exprese byla prokázána v primární nádorové tkáni až u 30 % nemocných s karcinodem prsu. Extracelulární doména tohoto onkoproteinu (sérový HER2) je prokazatelná v cirkulaci. **Soubor, metody:** V našem souboru 28 nemocných jsme hodnotili dynamiku sérových hladin HER-2/neu (ELISA test, Oncogene Science) v průběhu terapie Herceptinem. **Výsledky:** Nemocné bez odpovědi na terapii vykazují v době prvního restagingu signifikantně vyšší hodnoty koncentrace sérového HER2, které obvykle od počátku terapie neklesají pod diskriminační hranici. U nemocných, u nichž bylo dosaženo nejlepší klinické odpovědi typu kompletní či partiální remise, je po 3 měsících léčby obvykle hladina sérového HER2 v normě, i když byla před terapií zvýšena. Sérový CA15-3 a CEA nevykazují při hodnocení těchto dvou skupin responderů signifikantní změny. Rovněž při dlouhodobém monitorování je prediktorem selhání terapie především zvýšená hladina sérového HER2, a to její hodnota po třech měsících. **Závěr:** Monitorování sérových hladin HER2 během aplikace Herceptinu se zdá být vhodným parametrem pro zhodnocení účinnosti této terapie jak bezprostředně po jejím zahájení, tak i při její dlouhodobé aplikaci.

Klíčová slova: sérový HER-2, karcinom mléčné žlázy, Herceptin, monitorování

Summary. Background: HER-2/neu oncogene codes the transmembrane growth factor receptor, HER-2/neu oncoprotein. Its overexpression of up to 30 % was proved in breast cancer patient primary tumor tissue. Extracellular domain of this oncoprotein can be found in circulation. **Material, methods:** We evaluated dynamics of serum HER-2/neu changes (ELISA Oncogene Science, USA) in our group of 28 patients during Herceptin therapy. **Results:** Non-responding patients evaluated at the time of first restaging (usually 3 months) are characterized by significantly higher concentrations of serum HER-2/neu which are always above cut-off level. Serum HER-2/neu concentrations in patients with best clinical response characterized as complete or partial remission usually normalize within three months of therapy, even though the pretreatment levels were high. Serum CEA and CA15-3 levels do not show significant differences between these two patients groups. Serum HER-2/neu during the initial three months of Herceptin treatment is also the best predictor of therapy failure in long-term follow up. **Conclusion:** Serum HER-2/neu determination during Herceptin therapy appears to be a suitable therapy efficacy validation parameter both at the start and during long-term therapy application.

Key words: serum HER-2/neu, breast cancer, Herceptin, follow-up

Úvod

Maligní nádory epiteliálního původu jsou charakterizovány mnohonásobnou amplifikací HER-2/neu onkogeny (Human Epidermal Growth Factor Receptor, synonymum: c-erbB-2) a zvýšenou expresí HER-2/neu onkoproteinu v primárním nádoru. Zvýšená amplifikace genu i zvýšená exprese onkoproteinu byly prokázány v různých epiteliálních nádorech, např. v karcinomech prsu, tlustého střeva, slinivky, vaječníků a močového měchýře (review viz 1).

HER-2/neu onkoprotein patří do skupiny receptorů růstových faktorů. Vykazuje částečnou homologii s dalšími členy této rodiny, a to s receptory pro epidermální růstový faktor (EGFR), dále HER3 a HER4. Tyto receptory jsou tvořeny extracelulární vazebnou doménou, transmembránovým lipofilním segmentem a intracelulární částí vykazující tyrozinkinázovou aktivitu s regulačním karboxyterminálním segmentem. Prognostický i prediktivní význam HER-2/neu ve tkáni primárního karcinomu prsu byl potvrzen četnými studiemi (1). Pozitivita tohoto onkoproteinu je předpokladem k nasazení terapie specifickou protilátkou - Herceptinem.

Extracelulární doména HER-2/neu uvolněná do séra (dále jen sérový HER2) je protein o molekulové hmotnosti 95-105 kDa. Sérový HER2 vykazuje intra-individuální stabilitu (2); nebyl prokázán rozdíl v hladinách pre- a postmenopauzálních žen. Klinická senzitivita je závislá na stadiu onemocnění, u vyšších stadií je jeho koncentrace vyšší. Zvýšená hladina sérového

HER2 byla prokázána u nemocných s karcinodem prsu, prostaty, plic, kolorekta, ovarií, jater, žaludku a močového měchýře a je spojována obvykle s agresivnější formou choroby a s horší prognózou (review 1,2). Dosud provedenou meta-analýzou vyšetřujících tento onkoprotein v séru nemocných s karcinodem prsu bylo nalezeno zvýšení u 18,5 % nemocných s primárním nádorem (1923 pacientek), u metastatické formy tohoto onemocnění až u 43 % (4622 pacientek) (2). Sérový HER2 je vhodným markerem pro monitorování těch nemocných s metastatickým karcinodem prsu, u nichž byla jeho předterapeutická hodnota zvýšena (1). Bylo prokázáno, že vyšší sérové HER2 koncentrace se nacházejí i u těch nemocných, kdy v primárním nádoru nebyla imunohistochemickou ani FISH technikou zvýšená exprese HER-2/neu nalezena (3-6). Možným vysvětlením je, že nádor s negativním obsahem HER-2/neu (imunohistochemicky < 10 % HER-2-pozitivních buněk) může při metastatickém rozsevu vytvořit sekundární ložisko produkující cirkulující extracelulární doménu HER2/neu ve zvýšené koncentraci. Otázkou zůstává, zda by nebyla tato skupina nemocných vhodná pro specifickou anti-HER-2/neu terapii (1). V séru nemocných s pozitivním nádorem však nemusí být hladina HER2 vždy zvýšena (7) a nemusí vždy korelovat se sérovým markerem CA15-3, ev. CEA (3). Podobně jako tkáňový HER-2/neu má i sérový HER2 *prognostický význam*. Přes různé terapeutické postupy bylo prokázáno, že vyšší hladina sérového HER-2 charakterizuje

nemocné s horší prognózou, hodnocenou jako kratší bezpříznakový interval i kratší celkové přežití (1,2,3).

Závěry analýzy predikce odpovědi na hormonální terapii ve vztahu k sérovému HER2 jsou v souladu s výsledky studií hodnotících tkáňovou produkci HER-2/neu. Bylo zjištěno, že nezávisle na typu hormonální terapie je odpověď horší u těch nemocných, kde byly předterapeutické hodnoty sérového HER2 zvýšeny (8), obzvláště při pozitivitě estrogenních receptorů v primárním nádoru. Vysvětlením mohou být závěry experimentálních studií o vzájemném ovlivnění signálních drah (cross-talk) HER-2/neu a estrogenních receptorů (9).

Sérový HER2 byl hodnocen rovněž jako možný prediktor odpovědi na chemoterapii. Dosavadní výsledky analyzující sérové koncentrace HER2 korelují s již dříve vyslovenými závěry studií o významu tkáňového HER-2/neu. U nemocných se zvýšenými předterapeutickými hladinami cirkulujícího HER-2 lze očekávat sníženou odpověď na CMF režim, naopak zvýšenou senzitivitu na antracykliny (2).

Sérový HER-2 se jeví být významným prediktorem odpovědi na terapii Herceptinem (2,3,10-13). Studie dosud obsahují limitovaný počet nemocných; obecně je možno shrnout, že neklesající koncentrace HER2 v počátku terapie mohou indikovat skupinu, kde je tato léčba neúspěšná.

Cílem naší studie bylo zhodnotit význam stanovení sérového HER-2/neu u nemocných léčených Herceptinem na podkladě jeho předterapeutických hodnot, ev. v době prvního restagingu, pro časné zjištění terapeutické účinnosti. Byla hodnocena rovněž závislost předterapeutických koncentrací HER2 na celkové době do ev. následného selhání terapie.

Soubor nemocných, metody

Do studie bylo dosud zařazeno celkem 28 pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených obvykle v druhé či další linii kombinovanou chemo-imunoterapií s Herceptinem, u nichž bylo možno hodnotit sérový HER-2 před touto terapií i v průběhu dalšího monitorování. Průměrný věk na počátku studie byl 51,9±9,8. HER-2/neu status primárního nádoru byl analyzován pomocí IHC nebo FISH, nemocné byly většinou HER-2 pozitivní 3+, ev. FISH metoda vykazovala silnou amplifikaci HER2/neu. Nemocným byly po celou dobu podávány Herceptinu vyšetřovány kromě sérového HER2 i CA15-3 a CEA.

Hodnocení difference sérového HER2 před terapií i v době restagingu bylo možno provést u 28 nemocných, u nichž byla prokázána jako nejlepší odpověď CR, PR (ev. SD), ev. k odpovědi nedošlo (PD). Zhodnocení *dobu trvání odpovědi*, tj. doby od nasazení do ukončení terapie obvykle pro progresi (TTF = Time to Treatment Failure) bylo provedeno pro všechny nemocné, tj. i pro ty, které dosáhly pouze stabilizace onemocnění v důsledku terapie. 20 nemocných pokračuje dále v terapii (sledováno 5-17 měsíců, průměrně 9,55 ± 3,65 měsíců).

Sérová koncentrace extracelulární domény HER-2/neu byla vyšetřována vždy před zahájením terapie Herceptinem a dále obvykle ve třítydenních intervalech. Zhodnocení korelace mezi odpovědí na terapii a hladinami vyšetřovaných analytů bylo provedeno po třech měsících v době restagingu, monitorování pokračovalo celé období terapie až do ukončení.

Sérový HER2 byl měřen enzymoimuno-stanovením (mikrodestičková ELISA firmy Oncogene Science). Cut-off pro tuto metodu je 15 µg/l, detekční limit 2,5 µg/l a měřící rozsah do 35 µg/l. Herceptin při tomto stanovení neinterferuje (1).

Vyšetření CEA (elektrochemoluminis-

cenční immunoassay, ELECSYS 2010, Roche) a CA15-3 (enzymoimunoassay s mikropartikulemi, AxSYM, Abbott) bylo prováděno jako rutinní vyšetření.

Statistické hodnocení bylo prováděno pomocí neparametrického Wilcoxonova Rank Sum testu pro koncentrace sérového HER2, CEA a CA15-3 před terapií, v době restagingu (obvykle po 3 měsících terapie) i pro jejich poměr (= hladina ve 3 měsících / hladina před terapií), a to pro skupiny s různou léčebnou odpovědí (CR, PR versus PD). Pro zhodnocení významu studovaných analytů (předterapeutická hodnota, doba po 3 měsících a vzájemný poměr těchto hodnot) ve vztahu k TTF byla použita Kaplan-Meierova metoda odhadu času do TF s využitím mediánů HER2, CEA a CA15-3 jako diskriminační funkce. Porovnání křivek času do TF bylo prováděno Wilcoxonovým testem a Log-Rank testem. Pro určení optimálních sledovaných parametrů ve vztahu k TTF byla aplikována kroková (stepwise) procedura Coxova regresního modelu proporcionálních rizik.

Výsledky

Odpověď na terapii Herceptinem se známou hladinou sérového HER2 před i po prvních 3 měsících terapie bylo možno hodnotit celkem u 28 nemocných našeho souboru. U 14 nemocných (50 %) došlo k výrazné odpovědi (CR nebo PR), u 4 nemocných přetrvává odpověď PR či CR více než 11 měsíců (rozsah 11-39 měsíců). U 9 nemocných bylo optimálně dosaženo SD, u 4 je SD dosud delší než 6 měsíců (rozsah 7-14 měsíců). K progresi došlo u 5 nemocných (17,8 %).

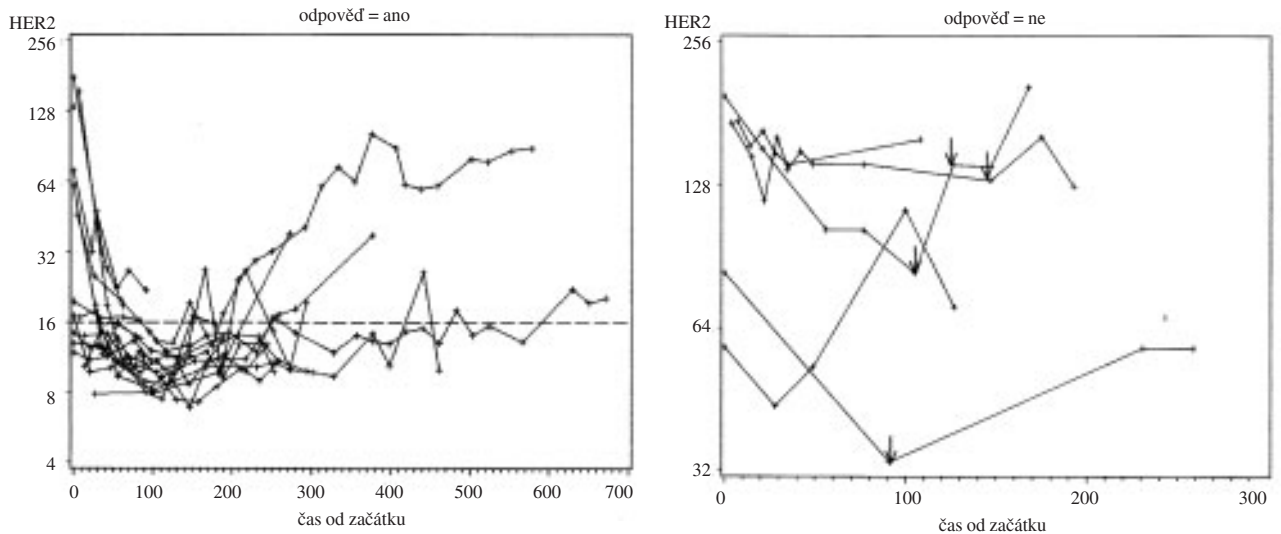
Koncentrace sérového HER2 před terapií byla zvýšena celkem u 57,1 % (16/28) nemocných. Při restagingu (po obvykle 3 měsících terapie) byla u nemocných, u nichž bylo dosaženo CR či PR jako nejlepší dosažené odpovědi, koncentrace sérového HER2 v normě (pod 15 µg/l) u 13 ze 14 nemocných (Tab.1). U skupiny nemocných s progresí však koncentrace S_HER2 ve všech 5 případech stále pohybovala nad cut-off hladinou. Tento rozdíl byl statisticky významný (p-value 0,005) (tab.1, obr.1). Statistické významnosti se přibližovaly rovněž rozdíly v předterapeutické hodnotě sérového HER2 u těchto dvou skupin nemocných, i když i u nemocných s dosaženou remisí byly nalezeny výrazně zvýšené koncentrace před začátkem terapie Herceptinem (obr.1); hodnoty nemocných v progresi byly výrazně vyšší než cut-off vždy. Poměr poklesu hladin S_HER2 nebyl v našem souboru signifikantní. Výpovědní hodnota CEA po 3 měsících sice vykazuje signifikantní diferenci středních hodnot (mediánů), při progresi je však medián vyšší. Pro CA15-3 nebyly nalezeny ve dvou skupinách hodnocených podle odpovědi na terapii signifikantní rozdíly (tab.1).

Tab.1. Srovnání mediánu sérových markerů a srovnání počtu nemocných se zvýšenými markery v době před a po prvním cyklu terapie ve skupinách podle odpovědi na terapii; skupiny hodnoceny podle nejlepšího dosaženého efektu léčby.

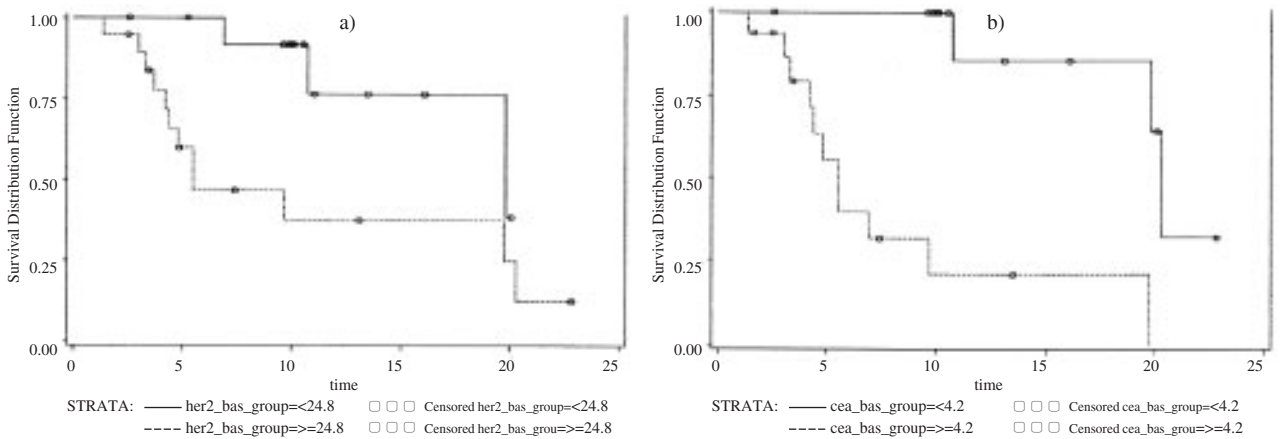
Marker	Sérová hodnota	Nejlepší odpověď CR+PR		Nejlepší odpověď PD		Nejlepší odpověď SD	
		medián	zvýšení N (%)	medián	zvýšení N (%)	medián	zvýšení N (%)
HER2 (µg/l)	před terapií	23,5 ^a	7/14 (50)	153,4 ^a	5/5 (100)	15,0	4/9(44)
	po 3 měsících	9,7 ^b	1/14 (7)	113,4 ^b	5/5 (100)	11,3	3/9 (33)
	poměr ^c	0,37		0,79		0,78	
CA15-3 (kU/l)	před terapií	38,5	9/14 (64)	544	3/5 (60)	36,0	4/8 (50)
	po 3 měsících	29,0	6/13 (46)	523	3/5 (60)	34,5	3/6 (50)
	poměr ^c	0,58		1,14		1,20	
CEA (µg/l)	před terapií	4,0	6/14 (43)	10,3	3/5 (60)	4,1	3/8 (38)
	po 3 měsících	3,75	4/12 (33)	21,5	3/5 (60)	2,6	3/6 (50)
	poměr ^c	0,53		1,3		0,76	

^{a, b} signifikance difference mezi CR+PR versus PD (Wilcoxonův Rank Sum test), ^a p=0,0277, ^b p=0,005, ^c uváděny jsou mediány individuálních poměrů počítaných pro každou nemocnou

Obr. 1. Koncentrace S_HER2 ($\mu\text{g/l}$) v souboru vyšetřovaných nemocných, které dosáhly jako optimální odpovědi CR, ev. PR (odpověď = ano), ev. k odpovědi nedošlo (PD, odpověď = ne). Čas od začátku terapie ve dnech, konec terapie při PD: \rightarrow



Obr. 2. Kaplan-Meierova analýza doby do ukončení terapie (TTF) podle mediánu předterapeutické koncentrace a) S_HER2, medián 24,8 $\mu\text{g/l}$; b) CEA, medián 4,2 $\mu\text{g/l}$; čas uveden v měsících. — hladina nižší než medián; hladina vyšší než medián.



Vzhledem k nárůstu S_HER2 u pacientek, u nichž došlo po delší době monitorování k progresi onemocnění, jsme se pokusili o analýzu celkové doby do ukončení terapie. Hodnocení bylo jednak provedeno Kaplan-Meierovou metodou odhadu času do TF s využitím mediánů S_HER2, CEA a CA15-3 jako diskriminační funkce a porovnání křivek času do TF Wilcoxonovým a Log-Rank testem. Dále byla použita kroková (stepwise) procedura Coxova regresního modelu proporcionálních rizik. Nemocné, které měly předterapeutickou koncentraci S_HER-2 vyšší než 24,8 $\mu\text{g/l}$, mají signifikantně kratší dobu do ukončení terapie (p-value 0,0273 dle Log-Rank testu; p-value 0,0084 dle Wilcoxonova testu). Rovněž předterapeutická CEA vyšší než 4,2 $\mu\text{g/l}$ je statisticky významná (p value <0,0002 a 0,0006 dle uvedených testů), (obr. 2a,b). Zaznamenali jsme rovněž nejvýraznější korelaci mezi CEA a S_HER2 před terapií ($r_s=0,5958$, p-value 0,0005 pro $N=30$). Analýza krokovou (stepwise) procedurou Coxova regresního

modelu proporcionálních rizik (počet hodnotitelných případů je pouze 21) vykazuje nejlepší prediktivní hodnotu hladinu S_HER2 v době po 3 měsících od začátku terapie (tab.3). Prognostické významnosti dosahuje rovněž předterapeutická hodnota CEA a CA15-3.

Diskuse

Léčba Herceptinem, tj. protilátkou proti receptorům růstových faktorů, patří k jedné z prvních léčebných modalit, která je namířena proti specifickému proteinu. Indikací k terapii je průkaz tohoto onkoproteinu v primárním nádoru. Proteolyticky štěpená extracelulární doména HER-2/neu uvolňovaná do cirkulace by mohla být nadějným markerem pro monitorování úspěšnosti této terapie, projevujícím se ve zkrácení času neefektivní terapie, snížením jejích nežádoucích účinků a v neposlední řadě i nákladů. Závěry pro zhodnocení jeho prediktivního významu nejsou však dosud podloženy dostatečnými daty. Koestler et al. (10) prokázal v souboru 55 nemocných s metastatickým karcinomem prsu léčených Herceptinem, že u nemocných s odpovědí na terapii dojde k výraznému poklesu sérového HER2 již během prvního měsíce, a poměr HER2 v době klinického restagingu a před zahájením léčby je výrazně nižší než u non-responderů. Předterapeutická hodnota se však signifikantně nelišila. U 30 nemocných hodnocených v souboru léčených Herceptinem s docetaxelem, z nichž bylo 16 responderů, se normalizovala sérová hladina HER2 u 75 %

Tab. 3. Coxův model regresní analýzy, kroková procedura.

Marker	Pořadí vstupu do krokové varianty Coxova modelu	p-value
S_HER2 ve 3 měsících	1.	0,0003
CA15-3 před terapií	2.	0,0050
CEA před terapií	3.	0,0127

nemocných (11). Hoopman et al. (12) prokázal, že v souboru 20 nemocných byla dobrá odpověď charakterizována u poloviny responderů buď poklesem cirkulujícího HER2 pod cutoff, nebo byla konstantně v normě (12). U 43 nemocných zhodnocených rovněž před terapií a na konci 1. cyklu kombinované terapie s Herceptinem byla jako prediktor progresy prokázán neklesající sérová koncentrace HER2 (13).

Závěry dosavadních studií, které dosud zahrnují pouze malý počet nemocných, lze tedy shrnout takto: 1) Neklesne-li koncentrace HER2 v séru po prvním cyklu terapie k normálním hodnotám, pak se jedná obvykle o neúspěšnou léčbu. 2) Jeho zvýšené předterapeutické hladiny se mohou vyskytovat ve skupinách nemocných s dobrou i špatnou odpovědí na terapii. 3) Poměr sérové HER2 koncentrace v době po prvním cyklu terapie ve vztahu k předterapeutické hodnotě je u responderů výrazně nižší než u non-responderů (10-13).

V našem souboru jsme prokázali, že koncentrace sérového HER2 ve 3 měsících má prediktivní význam a podporuje tak závěry klinických vyšetření získaných při prvním restagingu zobrazovacími technikami. U nemocných, kde totiž hodnota HER2 v cirkulaci neklesne v tomto období z počátečních zvýšených koncentrací pod diskriminační hladinu, nedojde k odpovědi na terapii. Další sledované nádorové markery (CA15-3 a CEA) nemají tuto výpovědní hodnotu.

Nárůst koncentrace HER2 v séru v průběhu déletrvající terapie je podle našich výsledků obvykle indikátorem selhání terapie po delším období. V uvedeném souboru nemocných byla nejsilnějším prediktorem opět zvýšená hladina sérového HER2, a to podle porovnání Kaplan-Meierova křivek času do TF spíše jeho předterapeutická hodnota; Coxův model (dosud početně limitovaný soubor) preferuje jako optimální prediktor zvýšenou hodnotu ve 3 měsících. Je zajímavé, že poměrně silnou predikci vykazují rovněž hodnota CEA před nasazením terapie. Zvýšené hladiny sérového CEA jsme zaznamenali v několika případech tehdy, došlo-li k tvorbě mozkových metastáz. Dosud není možno rozhodnout, zda má tato skutečnost souvislost s poměrně nízkou penetrací Herceptinu do mozku (11).

Dosavadní výsledky monitorování koncentrací sérového HER2 našeho souboru jak v počátečním období terapie Herceptinem (do prvního restagingu), tak i při dlouhodobém monitorování je třeba doplnit o další nemocné. Již nyní se však jeví, že sérová hladina tohoto onkoproteinu stále zvýšená (nebo v průběhu monitorování se zvyšující nad diskriminační hranici) je podporou rozhodnutí ukončit neúspěšnou (a ekonomicky náročnou) terapii.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ České republiky č. 00020980501

Literatura

1. J. S. Ross, J. A. Fletcher, G. P. Linette, J. Stec, E. Clark, M. Ayers, W. F. Symmans, L. Pusztai, K. J. Bloom: The HER-2/neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. *The Oncologist* 8, 2003, 307-325.
2. W. P. Carney, R. Neumann, A. Lipton, K. Leitzel, S. Ali, C. H. Price: Potential utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentration in patients with breast cancer. *Clin.Chem.* 49, 2003, 1579-1598.
3. D. Lüftner, C. Luke, K. Possinger: Serum HER-2/neu in the management of breast cancer patients. *Clin.Biochem.* 36, 2003, 233-240.
4. T. I. Andersen, E. Paus, J. M. Nesland, S. J. McKenzie, A. L. Borrensen: Detection of c-erbB-2 related protein in sera from breast cancer patients. *Acta Oncol.* 34, 1995, 499-504.
5. T. Fehm, P. Maimonis, A. Kalatinic, W. Jager: The prognostic significance of c-erbB-2 serum protein in metastatic breast cancer. *Oncology* 55, 1998, 3-38.
6. M. Krainer, T. Brodowitz, R. Zellinger, C. Wiltshcke, C. Schoelten, M. Seifert et al.: Tissue expression and serum levels of HER-2neu in patients with breast cancer. *Oncology* 54, 1997, 475-481.
7. T. Fehm, G. Gebauer, W. Jager: Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 75, 2002, 97-106.
8. A. Lipton, S. M. Ali, K. Leitzel, L. Demers, V. Chinchilli, L. Engle, H. A. Harvey, C. Brady, C. M. Nalin, M. Dugan, W. Carney, J. Allard: Elevated serum HER-2/neu levels predict decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 26, 2002, 1467-1472.
9. J. Shou, S. Massarweh, C. K. Osborne, A. E. Wakeling, S. Ali, H. Weiss, R. Schiff: Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 96, 2004, 926-35.
10. W. J. Kostler, B. Schwab, C. Singer, R. Neumann, E. Marton, T. Brodowitz, S. Tomek, G. Steger, M. Krainer, C. Wiltshcke, C. Zelinski: Predictive value of serum HER-2/neu extracellular domain (ECD) during trastuzumab-based therapy in patients with breast cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Abstract 2437, 43, 2002, 201.
11. J. Esteve, V. Valero, D. Booser, L. T. Guerra, J. L. Murray, L. Pusztai, M. Cristofanilli, B. Arun, B. Esmali, H. A. Ffritsche, N. Sneige, T. L. Smith, G. N. Hortobagyi: Phase II study of weekly Docetaxel and Trastuzumab for patients with HER-2 -overexpressing metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 20, 2002, 1800-1808.
12. M. Hoopmann, R. Neumann, T. Tanasale T. Schöndorf: HER 2/neu determination in blood plasma of patients with HER 2/neu overexpressing metastasized breast cancer: A longitudinal study. *Anticancer Res.* 22, 2002, 1031-1034.
13. H. J. Burstein, L. N. Harris, P. K. Marcom, R. Lambert-Falls, K. Havlin, B. Overmoyer, R. J. Friedlander, J. Gargiulo, R. Strenger, C. L. Vogel, P. D. Ryan, M. J. Ellis, R. A. Nunes, C. A. Bunnell, S. M. Campos, M. Hallor, R. Gelman, E. P. Winner: Trastuzumab and Vinorelbine as first-line therapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancers: Multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J.Clin.Oncol.* 21, 2003, 2889-2895.

MŮŽE BÝT RADIOCHEMOTERAPIE LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU POVAŽOVÁNA ZA STANDARDNÍ LÉČBU?

CAN RADIO-CHEMOTHERAPY BE CONSIDERED STANDARD TREATMENT IN LOCALLY ADVANCED CARCINOMA OF HEAD AND NECK?

KOVAŘÍK J.

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY A KATEDRA RADIČNÍ ONKOLOGIE IPVZ PRAHA

Souhrn: Konkomitantní radiochemoterapie je na mnoha onkologických pracovištích považována za standardní léčbu lokálně pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku. Terapeutické protokoly se opírají o výsledek Pignonovy metaanalýzy MACH-NC collaborative group, která prokázala zisk v přežití o 4 % ve 2 letech a další 4 % v 5 letech ve prospěch kombinovaných režimů. V současné době ovšem není k dispozici důkaz o tom, že přidání cytostatik k radioterapii zlepšuje terapeutický poměr a výše uvedený zisk v přežití může být výsledkem chybného designu většiny studií. Tyto porovnávají agresivní kombinovanou radiochemoterapii se suboptimální radioterapií (LD 66-70 Gy aplikovaná konvenční frakcionací). Zásadním problémem je pozdní toxicita kombinovaných režimů, která není řádně vyhodnocena. Smyslem článku je upozornit onkology na tento fakt a apelovat na dodržení kvality procesu plánování a aplikace radioterapie.

Klíčová slova: radiochemoterapie – nádory oblasti hlavy a krku

Summary: At the present time concomitant radio-chemotherapy of locally advanced head and neck carcinoma is considered as a standard treatment. This approach is based mainly on the result of Pignon's meta-analysis MACH-NC collaborative group which suggested 4% benefit in overall survival at 2 years and further 4% benefit in overall survival at 5 years in favour of combined regimens. However, there is no evidence that addition of cytotoxic chemotherapy improves therapeutic ratio and the improvement in survival is based on bias. Most of the randomised trials compare aggressive radio-chemotherapy arm with exclusive radiotherapy consisting of 66-70 Gy given conventionally. According to present standards this regime can't be considered as radical treatment. The main problem is late toxicity of combined regimens which is not sufficiently assessed in most of the trials (51% of long term survivors depending on continuous tube feeding in one trial). The addition of any cytotoxic agent should not compromise the quality of planning process and precision of radiotherapy delivery.

Úvod

V ČR je v současné době na mnoha pracovištích považována radiochemoterapie lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku za standardní léčbu (8). Tvůrci léčebných protokolů přitom odkazují především na metaanalýzu MACH-NC collaborative group (7).

V literatuře se ovšem objevují důvodné námitky zpochybňující tvrzení, že kombinace radioterapie a chemoterapie v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku poskytuje lepší terapeutický poměr než moderní režimy radioterapie (především akcelerovaná hyperfrakcionace nebo akcelerace metodou konkomitantního boostu) (5). Následující text se podrobněji zabývá interpretací závěrů MACH-NC collaborative group a dalších relevantních studií publikovaných po vydání této základní metaanalýzy.

Analýza literatury

Pignon a Bourhis v metaanalýze MACH-NC collaborative group (7) analyzují výsledky celkem 63 studií, ve kterých bylo randomizováno 10 741 pacientů. V žádném případě však nejde o homogenní soubor. Studie byly rozděleny dle načasování cytotoxické chemoterapie ve vztahu k radioterapii do 3 skupin:

- neoadjuvantní (31 studií, randomizováno 5269 pacientů),
- konkomitantní (26 studií, randomizováno 3727 pacientů),
- adjuvantní (8 studií, randomizováno 1954 pacientů).

Další text se nebude zabývat problematikou neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, protože tyto metody jednoznačně nepřinášejí pacientům žádný prospěch. Autoři studie MACH-NC collaborative group nedoporučují používat neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii mimo klinické studie.

Problematika konkomitantního podání cytotoxické chemoterapie je podstatně složitější.

K dispozici jsou následující data:

A) materiál MACH-NC collaborative group - 26 studií, 3727 pacientů – zlepšení přežití o 4% za 2 roky a 4% za 5 let. Ovšem i v případě konko-

mitantního podání cytotoxické chemoterapie jde o poměrně heterogenní soubor, který se skládá ze:

- a) skupiny 12 studií – homogenní (identická radioterapie v obou ramenech, konvenční frakcionace 2516 pacientů),
- b) skupiny 14 studií – heterogenní (1211 pacientů), ze kterých byli:
 - v 5 studiích pacienti léčení kombinací chirurgie + preoperativní či postoperativní RT +/- konkomitantní CHT,
 - v 7 studiích pacienti léčení v rameni s RT-CHT nižší dávkou RT nebo stejnou dávkou RT aplikovanou v delším celkovém čase,
 - ve 4 studiích pacienti léčení chemoterapií alternovanou s RT.

Autoři v žádném případě neinterpretují výsledek studie jednoznačně. V závěru doslova uvádějí: Jelikož hlavní metaanalýza prokázala pouze malý zisk v přežití ve prospěch chemoterapie, zůstává rutinní používání předmětem diskuze.

Hlavní námitky proti struktuře studií jsou následující:

1) Jsou porovnávány režimy, které nejsou ekvixické - s výsledkem konvenčně frakcionované RT (celková LD typicky 66-70 Gy) jsou porovnávány výsledky kombinované RCT (tj. k identické radioterapii v obou ramenech je v experimentálním rameni přidána CHT). Jsou tedy porovnávány dva léčebné režimy, z nichž jeden je agresivnější. V kombinovaných ramenech je možné pozorovat podstatně vyšší toxicitu léčby, prakticky ve všech studiích byla aplikace radiochemoterapie spojena s vyšší akutní reakcí v porovnání s kontrolním ramenem. Pozdní toxicita byla vyhodnocena pouze v 6 studiích – meta-analýza pozdních projevů léčby byla provedena Henkem a prokázala významné zvýšení toxicity spojené s aplikací chemoterapie – odds ratio 1.82 (95 % confidence interval 1.02 – 3.26, P<0.05) (5).

2) Terapeutické výsledky v kontrolních ramenech (pouze RT) jsou hluboce pod výsledky kvalitních prací. Obvyklé 5leté výsledky jsou: celkové přežití 10-20 %, lokoregionální kontrola 20-30 %. Kdežto například v Horiotově studii EORTC 22791 jsou odpovídající údaje 39% (celkové přežití) a 57 % (lokoregionální kontrola) (6). Terapeutické výsledky jsou

tedy v kontrolních ramenech přibližně poloviční v porovnání s terapeutickými výsledky kvalitních prací používajících alterovaných frakcionačních režimů radioterapie.

3) Konvenční frakcionace by vůbec neměla být používána. V současné době jsou k dispozici důkazy o faktu, že alterované frakcionační režimy poskytují lepší terapeutické výsledky v porovnání s konvenční frakcionací (3).

NCCN Practice Guidelines in Oncology nyní doporučuje pro orofaryngeální karcinomy stadia T2, T3-4, N1-3 následující režimy:

– akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem 72 Gy/6 týdnů (1.8 Gy/frakci velkým polem s 1.5 Gy boost jako druhá dávka/den v průběhu posledních 12 léčebných dnů)

– hyperfrakcionace 81.6 Gy/7 týdnů (1.2 Gy/frakci 2 x denně).

Doporučení NCCN se opírá především o již zmíněnou práci Fu a Pajaka, která porovnávala terapeutické výsledky následujících režimů:

1. Konvenční frakcionace 70 Gy/35 f/7 W
2. Hyperfrakcionace 81.6 Gy/68 f/7 W
3. Akcelerovaná frakcionace + split 67.2 Gy/42 f/6 W
4. Akcelerovaná frakcionace s konkomitantním boostem 72 Gy/42 f/6 W

K dispozici jsou 2letá data:

(%)	1.	2.	3.	4.
LCC	46.0	54.4	47.5	54.5
DFS	31.7	37.6	33.2	39.3
OS	46.1	54.5	46.2	50.9

(LCC – lokoregionální kontrola, DFS – přežití specifické pro daný karcinom, OS – celkové přežití).

Z výše uvedených hodnot jednoznačně vyplývá, že konvenčně frakcionovanou radioterapií (nebo split) lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku nelze považovat za optimální léčbu (3).

B) studie publikované po metaanalýze MACH-NC collaborative group, z nich jsou nejvýznamější 3 studie.

1. Práce Denise a Garauda z ledna 2004 (2). Tato práce je snadno napačatelná ze dvou důvodů. Prvním je suboptimální radioterapie v kontrolním rameni. Jak již bylo zmíněno výše, aplikaci 70 Gy konvenční frakcionací nelze v současné době považovat za radikální léčbu. Tento fakt se projevil ve velmi špatném terapeutickém výsledku kontrolního ramene, kde 5 let celkově přežilo pouze 16% pacientů, a bez lokoregionálního relapsu zůstalo 25% pacientů. Taktéž pozdní toxicita v experimentálním rameni (radiochemoterapie) byla téměř dvojnásobná v porovnání s kontrolním ramenem (radioterapie) 56 versus 30% komplikací 3. a 4. stupně dle RTOG/EORTC a NCI/CTC škály. Statistická nevýznamnost je dána malým počtem přeživších pacientů.

2. Práce Susanne Staar z Kolína z roku 2001 (9). I když tato práce je kritizována pro nerovnoměrnou (a nespecifikovanou) dysbalanci v profylaktické aplikaci G-CSF je důležitá z jednoho aspektu – demonstruje limit v radikalitě přístupu vzhledem k vysoké toxicitě. V obou ramenech byly použity identické radioterapeutické režimy (akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem 69.9 Gy aplikovaná ve 38 dnech), v experimentálním rameni byly k radioterapii přidány dva cykly konkomitantě aplikované chemoterapie 5-FU + karboplatina. První rok přežívalo bez lokoregionálního relapsu 69% pacientů v experimentálním rameni (radiochemoterapie) versus 58% v kontrolním rameni (signifikantní rozdíl $p = 0.05$), druhý rok poléčebného sledování se tento rozdíl zmenšil a stal se nevýznamným, 51% v experimentálním rameni versus 45% v kontrolním rameni ($p = 0.14$). Pod-

statným je však údaj týkající se pozdních následků terapie. Celkem 51% pacientů z experimentálního ramene, kteří přežili 2 roky, je závislých na výživě nasogastrickou sondou nebo gastrostomií. Taková toxicita je bezpochyby neakceptovatelná.

3. Práce Gupty a Swindella z Manchester z roku 2001 (4). I když nebyl prokázán rozdíl v celkovém přežití v experimentálním rameni (radiochemoterapie) a kontrolním rameni (radioterapie), poskytuje studie významné údaje ve dvou směrech. Prvním je vyhodnocení pozdní toxicity vzhledem k dostatečné délce poléčebného sledování (15 let), druhým je pečlivé vyhodnocení místa relapsu. Je důležité, že v obou ramenech nebyl rozdíl ve výskytu závažné pozdní morbidity, i když autoři referují pouze výsky kostních nektrů a neuvádějí použitou škálu hodnocení. Ten fakt je možné vysvětlit přesností plánování distribuce dávky dané tradicí a zkušeností pracoviště. Ukazuje se, že krátké režimy typické pro Christie Hospital v Manchester (50-55 Gy v 15 až 16 frakcích denně, 3.44 Gy na frakci), identické v obou ramenech, nejsou při pečlivém provedení překážkou. Druhým aspektem je identická distribuce oblastí relapsu v obou ramenech. Nezdá se, že by podání cytostatika mělo významnou systémovou protektivní funkci.

Diskuze

Jsou dva možné mechanismy, kterými by mohla konkomitantní radiochemoterapie zlepšit přežití pacientů.

Prvním je systémový efekt eliminace subklinické choroby, druhým je zvýšení lokální kontroly, tedy zvýšení efektivity radioterapie.

Snížení incidence vzdálených metastáz nebylo nikdy popsáno v žádné studii porovnávající radiochemoterapii s radioterapií u spinocelulárních nádorů.

Zbývá tedy pravděpodobnost zlepšení lokální kontroly. V roce 1968 jeden z pionýrů radiochemoterapie Roger Berry zdůraznil v diskuzi o zdůvodnění kombinace těchto léčebných modalit, že touto kombinací „chceme ušetřit životy, a ne graye“ (1). Abychom tohoto dosáhli, musíme přidáním chemoterapie zvýšit terapeutický poměr, tedy poměr efektu na nádor a efektu na okolní zdravé tkáň.

Bohužel je nutno konstatovat, že za více než 35 let výzkumu v této oblasti není k dispozici nenapadnutelný důkaz o tom, že přidání chemoterapie k radioterapii terapeutický poměr zvyšuje.

Přidání chemoterapie k radioterapii nemá potenciační, ale pouze aditivní efekt (10).

Tvrzení autorů přehledového článku v časopise lékařů českých (8): „...konkomitantní chemoterapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku (T3-4, uzlinové postižení) je efektivnější než aplikace samostatných modalit léčby vzhledem k supraaditivnímu efektu současného podání záření a cytostatik...“ není opodstatněné.

Závěr

Z praktického hlediska, v terapii ambulantního pacienta, který jednou denně dojíždí na konvenčně frakcionovanou radioterapii, není konkomitantní aplikace chemoterapie chybou. Aplikace hyperfrakcionovaného režimu by byla ve většině případů spojena s potřebou hospitalizace pacienta, což je bezpochyby ekonomicky neúnosné.

Smyslem tohoto článku je naléhavé doporučení, aby při aplikaci chemoterapie ke konvenčně frakcionovanému režimu radioterapie nedocházelo k alteraci kvality plánovacího procesu. Režimy radiochemoterapie jsou spojeny se závažnou lokální pozdní toxicitou, které je možné se vyhnout pouze přesnou distribucí dávky záření.

Literatura

1. Berry, R. J.: Some observations on the combined effects of X-rays and methotrexate on human tumour cells in vitro with possible relevance to their most useful combination in radiotherapy. *AJR*, 102, 1968, s. 509 – 518.
2. Denis, F., Garaud, P., Bardet, E., Alfonsi, M., Sire, Ch., Germain, T., Bergerot, P., Rhein, B., Tortochaux, J., Calis, G.: Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 22, 2004, s. 69 – 76.
3. Fu, K., Pajak, T., Trotti, A. et al.: RTOG phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: First report of RTOG 9003. *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* 48(1), 2000, s. 7-16.
4. Gupta, N. K., Swindell, R.: Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial. *Clinical Oncology* 13, 2001, s. 339-344.
5. Henk, J.M.: Concomitant chemoradiation for head and neck cancer: saving lives or gray? *Clinical Oncology* 13, 2001, s. 333-335.

6. Horiot J.C., Le Fur, R., N. Guyen, T., Chenal, C., Schraub, S., Alfonsi, S., Gardani, G., Van den Bogaert, W., Danczak, S., Bolla, M., Van Glabbeke, M., De Pauw, M.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oro-pharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 25, 1992, s. 231-241.
7. Pignon, L. P., Bourhis, J., Dhomege, L. et al.: Chemotherapy added to loco-regional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355, 2000, s. 949-55.
8. Soumarová, R., Horová, H., Růžičková, J., Ježková, B.: Konkomitantní chemoradioterapie nádorů hlavy a krku. *Časopis lékařů českých* 142, Supplementum 1, 2003, s. 14-17.
9. Staar, S., Rudat, V., Stuetzer, H., Dietz, A., Volling, P., Schroeder, M., Flentje, M., Eckel, H. E., Mueller, R.: Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized german trial in advanced head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50(5), 2001, s. 1161-1171.
10. Trott, K.R.: Radiobiological mechanisms for new strategies in radiochemotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 174(8), 1998, s. 421-426.

KARCINOM ŽALUDKU A KARCINOM KOLOREKTA : DVA RŮZNÉ TRENDY V JEDNÉ TRÁVICÍ TRUBICI

STOMACH CANCER AND COLORECTAL CANCER: TWO DIVERSE TRENDS IN ONE DIGESTIVE PIPE

ŽALOUDEK J.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV A UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM BRNO

Roční incidence karcinomu žaludku poklesla z 3 479 případů v roce 1970 na 1 760 v roce 2000, tedy na polovinu. Roční incidence karcinomu kolorekta vzrostla z 2 859 v roce 1970 na 7 415 v roce 2000, tedy více než dva a půlkrát. Stejnou dobu deklarujeme primární prevenci a časný záchyt kolorektálního karcinomu, u karcinomu žaludku jsme se o nic takového nepokoušeli. **Roční mortalita** karcinomu žaludku poklesla z 4 238 úmrtí v roce 1970 na 1 565 v roce 2000, tedy skoro na třetinu. Roční mortalita karcinomu kolorekta vzrostla z 2 665 úmrtí v roce 1970 na 4 402 v roce 2000, tedy více než o polovinu. Nejvyšší absolutní incidence obou nádorů je **ve věkové skupině 65-75 let**. Tento věk je nezdídk limitací pro podávání chemoterapie, jak adjuvantní tak paliativní.

V prvním klinickém stadiu, které lze pokládat za vyléčitelné v drtivé většině případů, je zachyceno 12% karcinomu žaludku, 13% karcinomu kolon a 18% karcinomu rekta. Záchyt karcinomu kolorekta v časném stadiu je tedy vcelku jen o pár procent vyšší než karcinomu žaludku.

Radikálně je operováno 40% případů karcinomu žaludku a až 65% kolorektálních karcinomů. **Radioterapie** karcinomu žaludku, podobně jako karcinomu kolon, se prakticky neprovádí, ozařováno je 35% karcinomů rekta. **Chemoterapie** je podávána jen ve 12% případů karcinomu žaludku, u kolorekta je to skoro ve 30% léčených případů. Výrazně vyšší terapeutické úsilí u karcinomu kolorekta ve srovnání s karcinomem žaludku se v globálních hodnotách nezdá být zúročeno.

Jak karcinom žaludku tak kolorektální karcinom jsou blíže charakterizovány na úrovni **morfologické a molekulárně genetické** ve dvou skupinách. U karcinomu žaludku je to podle Laury benignější intestinální a malignější difusní varianta. U karcinomu kolorekta rozeznáváme formy sporadické, které paradoxně k názvu zcela převládají, a formy hereditární. Patogenetický model navržený pro sporadické formy kolorektálního karcinomu Vogelsteinem, spočívající v alteracích supresorových genů APC, DCC, p53 a onkogeny ras, funguje do značné míry také u intestinálních forem karcinomu žaludku. Na druhé straně porucha DNA repair genů a mikrosatelitová instabilita jako patogenetický podklad hereditárních nonpolyposních forem karcinomu kolorekta se objevuje podobně u difusních forem karcinomu žaludku.

Lymfatické zásobení žaludku je anatomicky podstatně komplikovanější než je tomu u kolorekta. Při radikálních operacích žaludku je udáváno až 7 skupin regionálních lymfatických uzlin, jimž je třeba věnovat pozornost. Lymfatické zásobení kolon je v tomto srovnání podstatně jednodušší a cesty lymfatického

šíření jednoznačnější. Přesto však i zde dosud mechanicky pracujeme s počtem vyšetřených uzlin v resektátu jako kritériem spolehlivosti záchytu uzlinových metastáz, aniž rozlišujeme zda šlo o uzliny přiléhající k nádoru, uzliny v zóně lymfatických drenujících oblastí nádoru nebo uzliny na opačném konci resektátu, které funkčně náleží ke zcela jinému úseku tlustého střeva. Snaha o mapování lymfatických peroperačních barvením je v poslední době nesporně dobrým počinem zóny lymfatické drenáže diferencovat také funkčně. Paralelně pak přispívá k dokonalejšímu vyšetřování lymfatických uzlin v resektátech, kde je dosud rutinní praxe neuspokojivá, nezdídka tristní.

Chemoadjuvance je standardem léčby karcinomu kolorekta s metastázami v regionálních uzlinách, chemoadjuvance není u karcinomu žaludku běžným a ověřeným postupem.

V posledních letech se **spektrum protinádorových léků** užívaných a testovaných u karcinomu kolorekta podstatně rozšířilo. K 5-fluorouracilu přibýly irinotecan, oxaliplatin, raltitrexed, kapecitabin, testovány jsou **biopreparáty** cetuximab, bevacizumab a další. Chemoterapie karcinomu žaludku neznamenává žádný výrazný pokrok. U pokročilého karcinomu kolorekta byl po celá desetiletí „zlatým standardem“ 5-fluorouracil, ač účinnost byla jen mezi 20-30%. Pro pokročilý karcinom žaludku byly užívány režimy komplexnější s deriváty platiny a zdůrazňována také účinnost mitomycinu C, výsledky však byly ještě horší než v případě karcinomu kolorekta. Z farmakoeconomického hlediska je zjevné, že vztahy mezi vstupy a výstupy nejsou při řešení dvou nejčastějších nádorů trávicí trubice zdaleka jednoduché a lineární.

V trávicí trubici existuje ještě třetí úsek, onkologicky nejtažejší. Je to úsek **tenkého střeva**, v němž se karcinomy vyskytují raritně a v počtech skoro o dva řády nižších než orálně od duodena a aborálně od Bauhinské chlopně. V roce 2000 bylo v České republice registrováno 1 760 nových případů karcinomu žaludku, 7 415 karcinomů kolorekta, avšak pouze 102 karcinomů tenkého střeva. A proč tomu tak je vůbec nevíme, ani o tom příliš nespekulujeme, i když by nás právě takové srovnávání možná k mnohemu přivedlo.

Snad by byl na místě i vznik nového podoboru - **srovnávací onkologie (comparative oncology)**, který by se systematicky zabýval důvody markantních rozdílů v nádorové incidenci i efektivitě preventivních a léčebných onkologických postupů u nádorů různých lokalit, různé histogeneze a různých molekulárních profilů (**molecular signatures**). Některé z nich jsou zjevné, některé již méně, mnohé však dosud zůstávají rutinnímu pojetí onkologie skryty. Ostatně právě srovnávací biologie pomohla formulovat zákony evoluce a lépe poznat možnosti i limitace jednotlivých druhů.

OZNAČOVÁNÍ NEHMATNÝCH MALIGNÍCH LÉZÍ V PRSU TETOVACÍ BARVOU

IDENTIFICATION OF NON-PALPABLE BREAST MALIGNANT LESIONS BY TATTOO DYE

BARTOŇKOVÁ H.¹, SKOVAJSOVÁ M.⁴, FAIT. V.², SCHNEIDEROVÁ M.¹, NENUTIL R.³, STANDARA M.¹

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO, RADIOLOGICKÉ ODDĚLENÍ

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO, ODD. CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

³ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO, ODD. PATOLOGIE

⁴ DTC MAMMACENTRUM PRAHA

Souhrn: Pro optimální operační výkon je u nehmатných maligních lézí je nutné ložisko v prsu označit. Označení se na většinu pracovišť v České republice provádí klasicky zavedením lokalizačního drátku k lézi, v posledních letech i cílenou aplikací suspenze živočišného uhlí (obecně hovoříme o pigmentu) do prsu do těsné blízkosti tumoru, většinou ke dvěma protilehlým okrajům nádoru anebo jen označením projekce léze na kůži prsu s uvedením hloubky tumoru v prsu. K cílení lze využít ultrazvukové zobrazení (u ultrazvukem viditelných lézí) nebo lze ložisko zacílit pomocí stereotaktického navádění mamografem u lézí viditelných mamograficky či pomocí magnetické rezonance. RDG oddělení Masarykova onkologického ústavu v pilotním projektu zkoušelo označování maligních nehmатných lézí v prsu pomocí sterilního roztoku tetovací barvy.

Klíčová slova : označování nehmатných lézí prsu, tetovací barva

Summary: Identification of non-palpable lesions in the breast is necessary for optimum surgery. In Czech Republic the marking is usually performed by wire localization. Carbon suspension (in general we talk about a pigment) has been used in the last years. It is applied around the tumor, mostly on its two contralateral sides, or it is marked on the skin along with a description of the depth of the carcinoma in the breast. The lesion can be targeted using an ultrasound (when identifiable via ultrasound), stereotactically at mammography, or employing magnetic resonance imaging. The Department of Radiology of Masaryk Memorial Cancer Institute tested malignant non-palpable breast lesion marking using a sterile solution of the tattoo dye.

Key Words : marking of non-palpable breast lesions, tattoo dye

Úvod

Navedení operátora k nehmатné lézi v prsu je jedním ze základních předpokladů, že bude odoperováno to, co bylo diagnostikováno (a většinou předoperačně biopsicky ověřeno) jako maligní léze. Se spuštěním mamografického screeningu v České republice lze předpokládat daleko významnější záchyt maligních tumorů v nízkých klinických stádiích, tj. nepalpovatelné léze, neboť screening ze své podstaty je program vyhledávající v populaci asymptomatické pacientky.

Pojmy

Kromě nejstaršího typu cílení pod mamografickou (MG) respektive stereotaktickou (STX) kontrolou, lze využívat k navádění ultrazvuk (UZ) a maligní lézi lze zacílit i při vyšetřování prsu magnetickou rezonancí (MR).

Klasické označování drobných lézí prsu bylo před využitím ultrazvuku a MR odkázáno pouze na stereotaktické zacílení pomocí mamografu se zavedením tenkého drátku do žlázy k místu zájmu (wire localization). Drátky jsou tvaru háčku, Z-tvaru apod. tak, aby se háček zachytil ve tkáni a během transportu pacientky z mamografické vyšetřovny nezměnil polohu nebo z prsu nevypadl. Metodu označování pomocí lokalizačních drátků můžeme i dnes považovat za jednu ze zcela standardních.

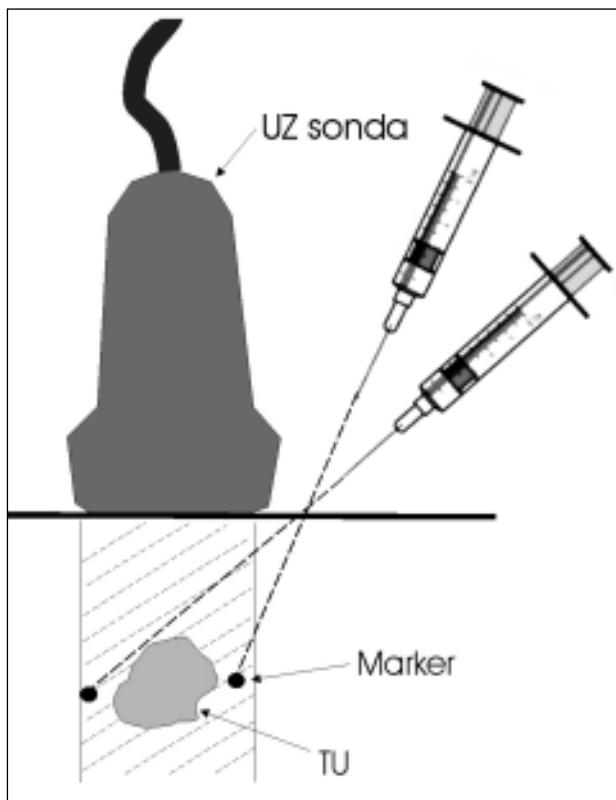
S rozvojem ultrazvukové diagnostiky nádorů prsu - a dlužno podotknout, že v České republice na velmi slušné úrovni - se velmi rychle ujalo i označování lézí za kontroly ultrazvukem. Ultrazvuk má proti mamografii výhodu ve vynikající operativnosti : snažší dostupnost přístroje, časová úspora, jednoduchost výkonu ve srovnání se STX zaměřováním na mamografu. Kromě lokalizačních drátků, které zde využijí

i zde, se stalo velmi oblíbeným postupem označení okrajů léze pomocí barevných suspenzí a roztoků, zejména suspenze drceného a filtrovaného živočišného uhlí (tzv. carbon, event. karbon).

Techniku předoperační aplikace radionuklidu peritumorálně označuje písemnictví jako techniku ROLL (Radio-Isotope Lesion Localization). Prakticky vždy se provádí jakou součást peroperačně prováděné biopsie sentinelové uzliny.

Materiál a metodika

Na radiologickém oddělení Masarykova onkologického ústavu v Brně jsme kromě běžných postupů - zavádění lokalizačních drátků a aplikace carbonu - zahájili v dubnu 2004 předoperační značení nehmатné léze v prsu tetovací barvou v pilotním projektu schváleném etickou komisí MOÚ. Všechny pacientky byly informovány, že možnost použití tetovací barvy ověřujeme a podepsaly informovaný souhlas. Od 1. 4. 2004 do září 2004 byly tetovací barvou předoperačně označeny biopsicky ověřené maligní léze u 21 pacientek, z toho 19 x pod UZ kontrolou (u ložisek viditelných UZ) a 2x za mamografické STX kontroly (clustery mikrokalciфикаcí). Samotné výkony proběhly bez jakýchkoliv komplikací. Překvapivým zjištěním pro nás bylo, že tetovací barva je rtg-kontrastní a do budoucna ji proto nebude možné použít pro STX cílení, protože může zcela překrýt mikrokalciфикаce na snímku resekatu (specimen radiography). Aplikované množství tetovací barvy bylo v průměru 1,5 ml na jedno patologické ložisko, kdy ve většině případů byla polovina tohoto množství aplikována 2ml stříkačkou a jehlou velikosti 20-21G jedním vpichem ke zvolenému okraji ložiska a druhá polovina roztoku ze stejného místa vpichu k protilehlému okraji ložiska.



Pozn.: Technika aplikace je určena dostupností mamárních sond na trhu, neboť podle našich zkušeností neexistuje výrobce, který by dodával intervenční mamární ultrazvukovou sondu, tj. sondu s centrálním výřezem k možnosti zavedení bioptické nebo aplikační jehly kolmo na rovinu kůže.

Černou tetovací barvu odebíráme od distributora ve standardním balení (lahvičky a 5ml). Barvu ředíme 1:1 fyziologickým roztokem s po sterilizaci zářením (standardní sterilizace 26 kGy, Bioster, Veverská Bítýška) používáme ke značení. Označení bylo provedeno u většiny pacientek ráno v den operace, nejpozději den před operací.

Výsledky

V našem souboru pacientek, u nichž byla označena nehmavná maligní léze v prsu tetovací barvou jsme nezaznamenali žádnou časnou ani subakutní komplikaci ani žádné vedlejší příznaky. Všechny ženy snesly výkon velmi dobře.

Z hlediska lékaře provádějícího výkon i z hlediska komfortu pacientky je aplikace tetovací barvy dosti jednoduchým a pro nemocnou velmi dobře snesitelným výkonem. Ve srovnání s aplikací karbonu není prakticky nebezpečí ucpání aplikační jehly částic. Snadnější je i dostupnost tetovací barvy (distributoři jsou ve všech větších městech ČR) na rozdíl od suspenze karbonu, kterou na Moravě dodává pouze lékárna FN Ostrava-Poruba. Nebevyznaným faktorem je také použitelnost: expirační doba karbonu je 3 měsíce, u tetovací barvy 2 roky. Ekonomicky je výkon použití tetovací něco dražší proti aplikaci karbonu (cena tetovací barvy je cca 50 Kč za jednu pacientku).

Z hlediska chirurga lze označování pomocí tetovací barvy nejlépe srovnávat s označením pomocí suspenze karbonu. Při operaci je barva poměrně dobře viditelná, po správné aplikaci je viditelný i aplikační kanál, který lze využít pro nalezení drobné léze v hloubi parenchymu. Oproti karbonu lze pozorovat nepatrnou výhodu v mírně odlišné barvě, drobná depa karbonu lze někdy obtížně odlišit od stop po elektrokoagulaci.

Zásadní nevýhodou, která se ovšem stejně projevuje při zna-

čení karbonem, je možnost skutečně smysluplného využití pouze u diagnostických exstirpací. Při odstraňování ověřených ložisek karcinomu při současném téměř rutinním vyhledávání sentinelové uzliny dochází k překrývání barvy patentní modří, ve které jsou jak tetovací barvy, tak karbon prakticky nerozlišitelné. Upuštění od použití patentní modří a využití pouze radionavigované chirurgie je sice teoreticky možné, ale významně snižuje úspěšnost i přesnost vyhledávání sentinelových uzlin. Pro histologické posouzení není pigment rušivým faktorem ani u karbonu ani u tetovací barvy. Pokud by hrozila interference s černou tuší, používanou ke značení okrajů resekátu při makroskopickém zpracování, lze použít tuš jiné barvy (např. zelenou).

Použití tetovací barvy a k označení okrajů maligního nádoru by jistě bylo vhodné prospektivně zhodnotit i při značení tumoru před zahájením neoadjuvantní chemoterapie, zejména k posouzení možných pozdních komplikací, které barva může vyvolávat.

Diskuse

V přehledu použitelnosti materiálů vhodných k označování nehmavných lézí v prsu uvádí písemnictví řadu metod:

- zavedení lokalizační drátky k tumoru, resp. skrz tumor k jeho bazálnímu okraji
- zavedení klipu k tumoru
- aplikaci barviva k okrajům tumoru
- aplikaci karbonu k okrajům tumoru
- aplikaci radionuklidu k okrajům tumoru
- kombinace metod

Řada zahraničních pracovišť uvádí dobré zkušenosti s lokalizačními drátkami. Zavedení lokalizačního drátka je jednou z nejstarších, nepublikovanějších a doposud s úspěchem užívaných metod jak ve světě tak u nás, jejíž výtěžnost (správně označená léze) je v průměru více než 95%.

Klipy jsou zaváděny k nehmavným lézím prakticky výhradně při mamotomiích (= vakuových biopsiích).

Z barviv k označování nehmavných lézí uvádějí autoři pozitivní zkušenosti z 90. let minulého století s chemickými látkami: indocyanin zeleň, toluidin modř, methylen modř a isosulfan modř. V posledních letech se barviva používají výjimečně. Jejich nevýhodou je rozpíjení barvy v operačním poli.

O aplikacích roztoku živočišného uhlí („charcoal suspension“, „carbon“) se zmiňují autoři hlavně v posledním desetiletí a řada prací srovnává výtěžnost použití lokalizačního drátka s karbonem, přičemž lokalizace drátkem je u pracovišť mimo Českou republiku považována za něco úspěšnější. Drt živočišného uhlí má v ČR nevýhodu v obtížnější aplikaci pro ne příliš ideální homogennost drti: částičky živočišného uhlí drcené a promývané na speciálních filtrech mají různou velikost a při aplikacích injekční jehlou dochází často k jejímu ucpávání. Kromě toho zaznamenáváme v časovém odstupu v místě původní aplikace uhlí u neoperovaných pacientek (nebo tam, kde část aplikované suspenze uhlí v prsu zůstala i po operaci) fibrotickou reakci kolem částiček uhlí, která může imitovat vznikající tumor. Barviva se zase při operační revizi mohou rozpíjet z místa aplikace do okolí.

Nověji se práce zabývají označování Tu léze pomocí radionuklidu, který má dvojitý efekt: cíleně aplikovaný peritumorálně jednak označí maligní nádor, jednak postupování radionuklidové látky lymfatickými cestami do uzlin napomáhá vyhledání sentinelové uzliny i dalších regionálních uzlin.

Závěr

Aplikace tetovací barvy pro označení nehmavných lézí prsu lze s úspěchem využít jako alternativu výše jmenovaných postupů. Tento poměrně jednoduchý výkon je ekonomicky snesitelný (cca 50,-Kč za 1ml ředěné tetovací barvy) a podstatně méně finančně i časově náročný než označování lokalizačním drátkem a komfortnější než označování „karbonem“.

Literatura:

1. Berná-Serna J.D., Nieves J., Madrigal M. et al. : A new system for localization of nonpalpable breast lesions with adhesive marker plate. *J Chir*, 131, Dec 1994: 549-53.
2. Canavese G., Catturich A., Vecchio C. : Pre-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. *Eur J Surg Oncol*, 21(1) Feb 1995:47-9.
3. Delporte P., Laurent J.C., Cambier L. : Preoperative localization of asymptomatic breast lesions by technique of stereotaxic tattooing and use of a wire. *Apogros of 670 cases*. *J Chir*, 131, Dec 1994: 549-53.
4. Gallegos Hernandez J.F., Tanis P.J. et al. : Radio-guided surgery improves outcome of therapeutic excision in non-palpable invasive breast cancer. *Nuclear Medicine Communications* 25(3), March 2004: 227-32.
5. Gray R.J., Salud Ch. et al. : Randomized Prospective Evaluation of a Novel Technique for Biopsy or Lumpectomy of Nonpalpable Breast Lesions: Radioactive Seed Versus Wire Localization. *Annals of Surgical Oncology* 8, 2001: 711-15.
6. Moss H.A., Barter S.J. et al. : The Use of Carbon Suspension as an Adjunct to Wire Localisation of Impalpable Breast Lesions. *Clinical Radiology* 57, 2002: 937-44.
7. Riedl C.C., Pfarl G., Helbich T.H. et al. : Comparison of wire versus carbon localization of non-palpable breast lesions. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.*, 174 (9) Sep 2002: 1126-31.
8. Skovajsová M. : Mamodiagnostika, integrovaný přístup Galén, Praha, 2003.

knihy

UTERINE CANCER

FULLER A. F., SEIDEN M. V., YOUNG, R. H.

BC Decker Inc, Hamilton - London 2004
230 str., 143 obr., 65 tab., cena 129,- USD. ISBN 1-55009-163-8

Vedle editorů z bostonské univerzity v USA se na vzniku této knihy podílelo dalších deset odborníků – chirurgů, klinických onkologů a patologů - z téhož ústavu a z jiných pracovišť. Dílo sestává z 16 kapitol, ve 13 kapitolách v souvislosti se zhoubným nádorem endometria se pojednává o epidemiologii, molekulární patogenezi, dědičnosti, diagnostice, screeningu a stagingu, patologii, prognostických a prediktivních faktorech při managementu, radioterapii a pochirurgické péči, recidivách nebo metastázách, dále o primární hormonální terapii, pozitivní peritoneální cytologii, papilárním serózním a malobuněčným karcinomu, substituční estrogenové terapii a endometriální hyperplazii. Obsahem posledních tří kapitol jsou symptomy, radiologické posuzování a diagnostické techniky sarkomu dělohy, patologie sarkomu a s smíšených Müllerových nádorů děložního tělesa a léčba těchto onemocnění.

Výskyt u 2,3 % žen ve věku nad 70 let představuje karcinom endometria nejčastější gynekologickou malignitu. Rizikovými faktory jsou nadváha a menopauza v pozdním věku; více jsou ohroženy ženy, jež dosud nerodily, používaly estrogen nebo tamoxifen a málo kontraceptiva. Ukazuje se, že karcinom endometria postihuje ženy z rodin, v nichž se vyskytuje Lynchův syndrom II. Určité údaje naznačují, že alternativní genetické abnormality nebo geny, jež modifikují MMR geny, mohou být predispozicí k dědičnému endometriálnímu syndromu, u něhož je karcinom endometria jedinou dědičnou malignitou. Diagnostické metody zahrnují biopsii endometria, dilataci a kyretáž, pánevní a transvaginální ultrazvuk, sonohysterografii a hysteroskopii. Pořadí těchto postupů v diagnostickém algoritmu zůstává poněkud kontroverzní, volba závisí na zkušenosti a zaměření odborníka. Při výkladu patologie endometriálních karcinomů je respektována klasifikace podle Mezinárodní společnosti gynekologických patologů (ISGYP). V tabulkách je shrnuta klasifikace a dostupnost prognostických faktorů, identifikace rizikových skupin založená na histologickém stupni a hloubce myometriální invaze, klinický kontrast mezi karcinomy endometria spojenými s hyperplazií a atrofií aj. Pacientky po operaci bez nepříznivých prognostických faktorů mají vysoké přežívání bez adjuvantní terapie a ve většině případů i bez vaginální terapie.

Na rozdíl od karcinomu děložního čípku, pouze ozáření bez chirurgického zásahu není optimální léčbou endometriálního karcinomu. Radioterapie se provádí vysokoenergetickými fotony s energií vyšší nebo rovnou 10 MeV; je-li plánována vaginální brachyterapie, používá se dávka 45 Gy ve 25 frakcích po 1,8 Gy denně, není-li vaginální terapie, zvýší se dávka o 4,5 Gy na vaginální manžetu. Zatím není zcela vyjasněna úloha adjuvantní hormonální terapie, podobně je tomu i v případě adjuvantní chemoterapie. Mladé ženy s endometriálním karcinomem, které si přejí zachovat plodnost, by měly být v péči gynekologického onkologa nebo klinika se srovnatelnými znalostmi a zkušenostmi týkajícími se tohoto onemocnění. Jen u žen s nádorem prvního stupně omezeným na oblast endometria by mohla být volena konzervativní léčba progesteronem. V úvahou se ovšem musí vzít riziko souběžné malignity ovarií, jež se v této populaci vyskytuje podle různých autorů v rozmezí 11- 29 %. Neexistuje zatím standard péče o ženy s karcinomem endometria a pozitivním cytologickým náleznem; někteří odborníci doporučují pooperační radioterapii, jež málo důvodů pro chemoterapii nebo hormonální terapii.

Knihy vychází v edici *Atlas of Clinical Oncology* a je doplněna CD-ROM, na němž je zachycen celý text se všemi obrázky. Odborná a formální stránka díla dosahuje stejně vysoké úrovně, jež je charakteristická pro dosavadní publikace nakladatelství BC Decker. Přehledně členěný čtivý text je proložen barevnými tabulkami, schémata a snímky a jsou

z něj patrné také pedagogické zkušenosti autorů. Adresa nakladatelství: BC Decker Inc, P. O. Box 620, LCD 1, Hamilton, Ontario L8N 3K7, Canada (www.bcdecker.com). V. H.

MULTIPLE MYELOMA AND RELATED DISORDERS

GAHRTON G., DURIE B.G. M., SAMSON D. M.

LONDON, ARNOLD 2004
466 str., 135 obr., 91 tab., cena 125,- GBP. ISBN 0-340-81010-6

V předmluvě k této knize editoři uvádějí, že od r. 1996 bylo publikováno více než 5000 prací zabývajících se jak základním výzkumem mnohočetného myelomu, tak i pokroky v jeho léčbě. Aktuální dílo shrnující všechny dosavadní poznatky bylo napsáno širokým autorským kolektivem 52 odborníků z evropských, amerických a australských pracovišť. Sestává z 29 kapitol seřazených do šesti sekcí (v závorce je uveden zkrácený název některých kapitol): historie a epidemiologie, biologie a patofyziologie (imunitní systém, molekulární biologie a cytogenetika, biologie maligních plasmocytů, patofyziologie onemocnění kostí aj.), klinické charakteristiky, diagnostika a výzkum (hematologická vyšetření, biochemická a imunologická vyšetření, úloha zobrazovacích metod, nové přístupy k diagnostice, diferenciální diagnostika a prognóza), léčba myelomu (principy managementu, chemoterapie, steroidy a interferon, radioterapie, autologní transplantace kmenových buněk, alogenní transplantace, podpůrná léčba, biologické základy léčby, imunoterapeutické přístupy aj.), komplikace (onemocnění kostí, selhání ledvin, neurologické aspekty monoklonální gamapatie, mnohočetný myelom aj.), příbuzné nemoci (monoklonální gamapatie neurčitěho významu, AL amyloidóza, Waldenströмова nemoc aj.).

Blíže si všimneme obsahu sekce o léčbě. V první kapitole se probírají cíle léčby, kdy je nutné začít s léčbou, integrovaný plán managementu, kvalita života nemocných, klinické triály aj. Ve druhé kapitole je podrobná tabulka nejčastěji používaných režimů chemoterapie. Paliativní externí radioterapie s dávkami v rozsahu 20–25 Gy způsobuje tlumení bolesti. Pro dlouhodobou léčbu lokalizovaných lézí v kostech a měkkých tkáních se doporučují dávky 40 a 45 Gy. Značný pokrok byl dosažen v transplantaci kmenových buněk; je potvrzeno v několika prospektivních studiích, že vysokodávková radioterapie s autologní transplantací předčí konvenční chemoterapii u pacientů pod 65 let. Transplantace alogenních hematopoetických buněk vyvolává přetrvávající molekulární remisi u 25 % pacientů s mnohočetným myelomem. Podpůrná léčba je podstatnou částí terapeutického managementu pacientů s tímto onemocněním. Pokroky v genetice poskytly pro léčbu látky, jež jsou účinnější a méně toxické než standardní cytotoxické látky.

Četba knihy je velmi usnadněna jejím uspořádáním. Za každou kapitolou je pět až deset „key points“ shrnujících velmi stručně v bodech nejdůležitější závěry z rozsáhlého výkladu. V úvodu každé kapitoly s čtenými odstavci je uveden její obsah. Citovaná literatura je velmi bohatá, lze odhadnout, že v celé knize je celkem tři a půl tisíce položek. Zvláštností je označení položek – jsou tím tříděny na originální práce a na přehledné články. U tohoto polyautorského díla editoři záměrně neodstranili určité překryvání kapitol, což umožňuje, aby každá kapitola mohla být studována samostatně. Ke kvalitě díla přispívá výborná grafická úprava a dobře reprodukováné snímky (je vložena příloha s 16 barevnými obrázky).

Široký záběr knihy jí předurčuje nejen výzkumným pracovníkům a specialistům v oboru, ale také praktikům a nespecialistům se zájmem o základní aspekty léčby mnohočetného myelomu. Adresa nakladatelství: Arnold, a member of the Hodder Headline Group, 338 Euston Road, London NW1 3BH, UK (<http://www.arnoldpublishers.com>). V. H.

POSTŘEHY ZE 16. MEZINÁRODNÍHO SYMPOZIA SUPPORTIVE CARE IN CANCER

HIGHLIGHTS FROM THE 16th INTERNATIONAL SYMPOSIUM SUPPORTIVE CARE IN CANCER

KAMELANDER J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Klíčová slova: kvalita života, psychoonkologie, psychosociální onkologie, dušnost, antiemetika, guidelines, anemie, bolest, opioidy, dávkování.

Keywords: quality of life, psychooncology, psychosocial oncology, dyspnea, antiemetics, guidelines, anemia, pain, opioids, dosing.

Úvod

Podpůrná péče nemá za cíl přímo léčbu nádorového onemocnění, ale zabývá se vedlejšími účinky a toxicitou protinádorové léčby, komplikacemi vlastního nádorového onemocnění, zvládnutím souvisejících symptomů a udržením kvality života a spokojenosti nemocného. Je proto nedílnou součástí komplexního přístupu k onkologicky nemocným, přestože její výsledky nejsou vždy tak snadno hodnotitelné jako efekt léčby samotného onkologického onemocnění. Cílem tohoto článku je přinést několik postřehů ze 16. mezinárodního symposia Supportive Care in Cancer - konalo se 24.–27. června 2004 pod záštitou Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).

Kvalita života, psycho-onkologie

Současný bio-psycho-sociální pohled na lidské zdraví sebou přináší mimo stránky fyzické i další stránky emoční a sociální. Psychosociální složka stojí v centru zájmu samotného pacienta a vedle nežádoucích fyzických symptomů je často zásadní, protože je tím, co sám pacient dokáže posoudit, tím, co ovlivňuje kvalitu jeho života. Potřebujeme zhodnotit kvalitu života, jen tak se stane jedním z hlavních kritérií pro další společné rozhodování. Tak se také sám pacient (nejen nemoc) dostává do středu léčebného procesu. Kvalita života je subjektivní, individuální. Její důležitost pak roste zejména v oblasti paliativní medicíny. (1)

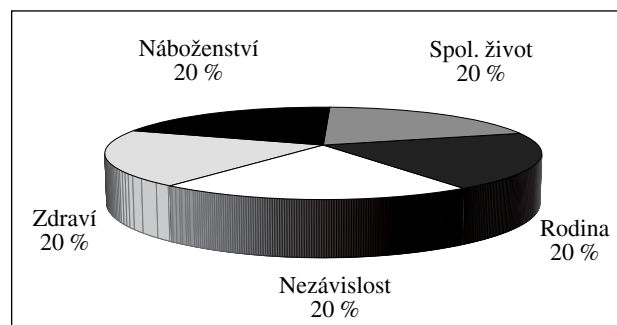
Kvalita života je obtížně hodnotitelná, pokud bychom ji měli posuzovat globálně. Lze ji vztáhnout do jisté míry ke zdraví - jako hodnotu života, ve kterém jsou fyzické a psychické funkce, stejně jako sociální příležitosti, ovlivněny nemocí, zraněním či léčbou. Nezapomeňme ani na stránku spirituality. K hodnocení kvality života se užívá řada nástrojů, většinou dotazníků (např. EORTC QLQ-C30). Snahou je pokrýt důležité oblasti co nejmenším počtem krátkých srozumitelných otázek, aby jejich zodpovězení bylo velmi snadné. Přesto nemusí zachytit oblasti týkající se individuální kvality života.

Často se kromě dotazníků používá pro zhodnocení závažnosti jednotlivých symptomů i vizuální analogová škála. Výhodou tohoto je relativní jednoduchost hodnocení závažnosti symptomů pacientem pomocí úsečky s extrémny daného symptomu na obou koncích (př. žádná bolest / nejhorší představitelná bolest). Lze využít i kapesní (hand-held) počítač s elektronickou verzí dotazníku. Takto byl užít u Lung Cancer Symptom Scale ve verzi pro pacienty s vizuální analogovou škálou i verzi pro hodnotící odborníky. Přijat byl oběma stranami velmi dobře, urychluje hodnocení obtěžujících symptomů pacienty i lékaři a jeho výsledky jsou srovnatelné s použitím papírové verze dotazníku. Jeho použití se dále testuje (2).

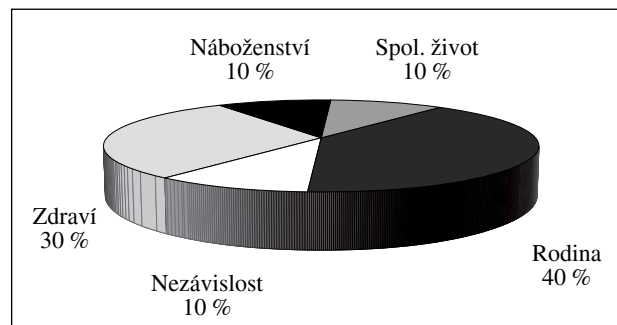
Zajímavá je i metodika kombinující několik postupů dohromady jako Schéma pro zhodnocení individuální kvality života (SEIQoL = The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life). V prvním kroku jsou vybírány pomocí dotazníku v polostrukturovaném rozhovoru oblasti života důležité pro respondenta. Ve druhém kroku je hodnocen stupeň spokojenosti pacienta v daných oblastech pomocí vizuální analogové škály. Třetí krok má za cíl posoudit relativní závažnost či důležitost každé z vybraných oblastí. Ke třetímu kroku je používáno pomůcky v podobě kruhového plastového disku s pohyblivými barevnými výsečemi – připomínající výsečový graf. Ten je předán pacientovi s rovnoměrným rozdělením na 5 stejných výsečí (20 % přiřazených ke každé oblasti – např. Společenský život, Rodina, Nezávislost, Zdraví, Náboženství) (obr. 1a). Pacient pak pohybem různých výsečí změni jejich velikost, která tak odpovídá relativní důležitosti pro jeho aktuální kvalitu života (obr. 1b). Takto lze v průběhu terapie a života nemocného sledovat nejen spokojenost resp. tíži jednotlivých oblastí, ale i jejich měnící se důležitost pro kvalitu života. (1)

Obr. 1: Disk pro hodnocení relativní důležitosti jednotlivých oblastí života pro aktuální individuální kvalitu života pacienta.

Obr. 1a: Důležitost všech oblastí (velikost výsečí) je při předání disku pacientovi stejná.



Obr. 1b: Příklad disku po zhodnocení jednotlivých oblastí pacientem.



Stejný SEIQoL disk byl v průběhu hodnocení následně předán i sestřám a lékařům, podílejícím se na péči o pacienta. Jejich názor na důležitost jednotlivých symptomů a oblastí na kvalitu života pacienta byl výrazně odlišný od vlastního pacientova hodnocení. Zdravotní sestry však byly v hodnocení důležitosti jednotlivých oblastí pacientovi blíže. Studie hodnotící posun v odpovědích pacientů s plicní malignitou a jejich sester a lékařů však dále běží. (3, 1).

Stále zůstává řada otázek týkajících se kvality života vztažené ke zdraví, které čekají na své zodpovězení: jak zlepšit specifitu a senzitivitu nástrojů používaných k hodnocení kvality života související se zdravím, jak často hodnotit kvalitu života v klinických studiích, jak interpretovat a následně publikovat dosažené výsledky a učinit je srozumitelnými v kontextu klinických studií zaměřených na jiné ukazatele – účinnost léčby, délku přežití. Je obtížné vytvořit hypotézu pro další zkoumání a také určit, co je vlastně klinicky významným rozdílem, vzhledem k subjektivitě posuzování daných oblastí pacientem, jeho příbuznými, sestrami, lékaři a dalšími odborníky. Existuje zpravidla snaha o číselnou kvantifikaci závažnosti v jednotlivých oblastech a následné statistické zpracování. Za klinicky významnou změnu je dnes nejčastěji považována polovina standardní odchylky. (4, 5)

Vyzdvížena byla i důležitost komunikace s pacientem o diagnóze maligního onemocnění. Kromě všeobecně známých zásad komunikace a otázek přípravy lékaře na sdělení nepříznivých zpráv, publikovaných i u nás (43), byly rozebírány i hlavní důvody nespokojenosti se sdělením diagnózy, které uvedli pacienti. Z těchto důvodů dominuje podání informace v pesimistickém duchu a chladný přístup informujícího, dále neschopnost podat adekvátní lékařskou informaci, nadměrné užívání odborné terminologie a nedostatek naděje na konci sdělení. (6)

Naděje je o to více potřebná, když se až u třetiny pacientů s rakovinou vyvine afektivní porucha typu úzkosti či deprese. Méně než čtvrtina z takto postižených pacientů se s psychologickými potížemi typu deprese či úzkosti sama svěří a téměř polovina všech případů zůstává nerozpoznána. Antidepresiva jsou využívána asi jen u třetiny onkologických pacientů s depresí (asi 7 % všech onkologicky nemocných), většina tak nedostává účinnou léčbu. Zvýšené riziko výskytu těchto afektivních poruch je u pacientů pod 50 nebo nad 65 let věku, s karcinomem pancreatu, imobilních, s problematickými mezilidskými vztahy, v sociální a spirituální izolaci. (6, 7, 8)

Významnou roli hrají v oblasti zvládnání napětí a psychických poruch i různé druhy psychoterapie, které mohou přispět k rozpoznání dosud skrytých potřeb pacientů a jsou i součástí komplexní péče o pacienty, kteří přežili onkologické onemocnění a znovu se začleňují do společnosti. Psychoterapie v tomto směru jednoznačně přispívá ke zvýšení kvality života, být není zatím vyjasněn její vliv na prodloužení přežití onkologicky nemocných. (9, 10, 11)

Dušnost

Srovnávána byla účinnost subkutánního a nebulizovaného morfinu ve stejné dávce u 11 pacientů s rakovinou předléčených opioidy s minimálně středně závažnou dušností (min. 3/10, 0-bez dušnosti, 10 - maximální možná dušnost). Při současně aplikaci s.c. morfinu a nebulizovaného placebo a naopak s.c. placebo a nebulizovaného morfinu u každého z pacientů se ukázala stejná účinnost nebulizovaného a subkutánního morfinu na zmírnění dušnosti. Tolerance byla srovnatelná. (12)

Dále bylo prezentováno srovnání efektu perorálního morfinu a midazolamu na vnímání dušnosti 30 ambulantních pacientů s rakovinou. Použity byly startovací dávky 3mg morfinu nebo 2mg midazolamu. Pokud nedošlo k redukci dušnosti minimálně o 50 %, bylo po 30 minutách přidáno dalších 25 % startovací dávky použitého léku, což bylo opakováno maximálně ve 2 krocích. U 66 % pacientů stačila ke kontrole dušnosti již startovací dávka, u ostatních 1 až 2 výše uvedené kroky. Při sledování intenzity dušnosti, průlomové dušnosti, pulsní oxymetrie a nežádoucích účinků (hl. somnolence) shrnují autoři použití midazolamu jako bezpečného a účinného léku ke zmírnění vnímání středně těžké až těžké dušnosti ve studované populaci. (13)

Antiemetika, guidelines

Vyskytly se práce zabývající se novými antiemetiky - palonosetronem (14, 15, 16) – antagonistou 5-HT₃ receptoru, který je stejně jako další setronová antiemetika doporučen v guide-

lines MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) pro profylaxi emeze při chemoterapii vysokého a středního rizika.

Velmi pěkně zpracovanou prezentaci těchto antiemetických guidelines (verzi z června 2004) lze snadno najít na titulní stránce www.mascc.org. Guidelines vycházejí z konsensu řady mezinárodních organizací (MASCC, ASCO, ONS, NCCN, CCO, ESMO, EONS, SASMO, COSA) na konferenci v Perugii. (17, 18)

Zahrnut je v nich i aprepitant, antagonist neurokininových NK-1 receptorů, který je doporučen v kombinaci se setronem a dexametazonem u akutní emeze (v dávce 125 mg) a zejména pak v kombinaci s dexametazonem u pozdní emeze (v dávce 80 mg) u vysoce emetogenní chemoterapie (cisplatiny, ale i jiných). (19, 20, 21, 22, 23) Vzhledem k účinné redukci emetogenních komplikací může aprepitant snížit celkovou cenu podpůrné péče o 29,4-58,7 % v průběhu aplikace vysoce emetogenních režimů, ve srovnání se standardní antiemézí bez aprepitantu. (24) Diskutuje se jeho použití u středně emetogenní léčby. (25) U nás zatím aprepitant není běžně dostupný. Přes další srovnávání jednotlivých setronů (26, 14) je dle guidelines jejich antiemetická účinnost v kontrolovaných studiích srovnatelná, stejně jako nežádoucí účinky. (19) Guidelines uvádějí standardní dávkování setronů pro profylaxi emeze. (tab.1)

Tab.1: Dávkování setronů u akutní emeze dle MASCC.

SETRON	INTRAVENOZNÍ	PERORÁLNÍ
Ondansetron	8 mg nebo 0.15 mg/kg	2x8mg
Granisetron	1 mg nebo 0.01 mg/kg	2 mg (lze i 1mg)
Dolasetron	100 mg nebo 1.8 mg/kg	100 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg
Palonosetron	0.25 mg	–

Stejně tak je uvedeno dávkování dexametazonu, které je v případě akutní emeze u silně emetogenních režimů jednorázově 20 mg, v případě profylaxe opožděné emeze u těchto režimů 8 mg. (19) V případě aplikace intravenózního dexametazonu lze předejít dyskomfortu spojenému s podáním bolusu dilucí a aplikací v krátkodobé infuzi. Lze se tak vyhnout vzniku návalů horkosti či perineálního svědění a pálení. (27)

Individuální účinnost jednotlivých antiemetik může být modifikována změnami v receptorových systémech či metabolizací jednotlivých účinných látek. Příkladem je mutace genu kódujícího podjednotku B 5-HT₃ receptoru. U pacientů, kteří jsou homozygoty pro deleční variantu -100_-102delAAG promotoru genu, se nevolnost a zvracení vyskytuje mnohem častěji než u pacientů bez deleční varianty genu. (28, 29)

Existují rychlí a ultrarychlí metabolizátoři setronů, kteří mohou být poddávkováni při užití běžných dávek těchto antiemetik. (tab.1) Roli u nich může hrát genotyp cytochromu P450 CYP 2D6. Vyšší počet aktivních variant kódujících genů pro CYP 2D6 znamená rychlejší metabolismus a nižší sérovou hladinu setronu, což vede k vyšší frekvenci časné i pozdní emeze u těchto pacientů. (28, 30)

Hledány byly i odpovědi na otázky týkající se užívání antiemetických guidelines. Efektivita byla prokázána snížením výskytu nevolnosti a zvracení při antiemetické terapii z nich vycházející. (31, 32) Dodržování guidelines je často podmíněno jejich dostatečně atraktivním uvedením do všeobecného povědomí lékařů, sester i pacientů a maximální podporou vzdělávání v této oblasti všemi dostupnými prostředky. Účinnější je v tomto směru použití multimedií a internetu než jednorázová publikace v časopise. Cílem je překonat obavy, nedůvěru a nesouhlas lékařů i další překážky, které se mohou vyskytnout na straně pacienta či zdravotního systému. Snáze se guidelines prosadí, jsou-li jednoduché, praktické, srozumitel-

né, týkají-li se akutních chorob a jsou-li založeny na aktuálních vědeckých poznatcích. (33)

Anemie

Diskutovány byly otázky týkající se anemie spjaté s malignitami a jejich léčbou.

Pokles hemoglobinu může být spojen s kratší délkou přežití pacientů a sníženou kvalitou života ať už v souvislosti s vlastním onemocněním či terapií. (34) Těmto nežádoucím důsledkům lze předejít zvýšením koncentrace hemoglobinu. V dnešní době jsou k tomuto účelu využívána často farmaka na bázi lidského erythropoetinu – erythropoetin alfa, erythropoetin beta, darbepoetin alfa, která umožní snížení množství aplikovaných transfuzí a s tím spojených rizik. Dávkovací schémata a způsoby podání jsou stále předmětem studií, zvláště v případě darbepoetinu. (35, 36, 37) Terapie erythropoetinem však může být levnější, s rychlejším nástupem účinku oproti darbepoetinu. (38, 39) Erythropoetin zvýší koncentraci hemoglobinu a výrazně ovlivní kvalitu života i u pacientů s mírnou anemií (Hb 100-120g/l), a to nejlépe v případě, kdy je nasazen již časně, tedy s podáním prvního cyklu chemoterapie. (40)

Cena terapie těmito preparáty pohybující se ve stovkách amerických dolarů (pro erythropoetin 423 USD / týden, pro darbepoetin 614 USD / týden) (38) však ostře kontrastuje s možnostmi podpůrné péče v rozvojových zemích jako je Keňa, kde chybějí prostředky na zajištění základních opioidů pro onkologické pacienty. Hlavním úkolem v oblasti subsaharské Afriky je edukace rodinné komunity pacienta a její mobilizace pro péči o nemocného. (41)

Bolest

Po únavě je bolest nejčastějším nepříjemným symptomatickým s nádorovým onemocněním. V terapii silné bolesti se uplatňují opioidy. Jejich dávkování je třeba často přizpůsobit náhle se měnící intenzitě a charakteru bolesti. V rámci sekce věnované terapii bolesti byly shrnuty některé strategie pro dávkování opioidů dle vzorců bolesti. (42)

Opioidy volby jsou morfin, fentanyl, hydromorfon, oxycodon, methadon (u nás nepoužíván v analgetické indikaci). Klinickým problémem je často intermitentní bolest – epizodní, průlomová či bolest spojená s koncem působení dávky aplikovaného analgetika. Ke kontrole kontinuální bolesti lze využít opioidy s řízeným uvolňováním, ke zvládnutí intermitentní bolesti je třeba opioidů s normálním uvolňováním (analogie s insuliny u diabetu).

Akutní těžká bolest (u náhlých komplikací – zlomenina, obstrukce či perforace střeva) **bez předchozí terapie opioidy**: Cílem je frekventní aplikace rychle působících opioidů do úlevy od bolesti.

Intravenózně: 1mg morfinu za minutu po 10 minut, opakovat lze po pětiminutové přestávce, celkově až 3x. Není-li odpověď po 30 mg morfinu nebo dojde-li k sedaci bez zmírnění bolesti, či respiračnímu útlumu, je třeba přehodnotit postup. Alternativou je fentanyl 20 µg/min či hydromorfon 0,2mg/min. **Subkutánně**: 2mg morfinu každých 5 minut do zmírnění bolesti, alternativou je fentanyl 40 µg či hydromorfon 0,4 mg každých 5 minut.

Další možnosti: morfin 10–20 mg parenterálně na 15 min., opakovat každých 30 minut. Morfin 1,5 mg parenterálně každých 10 minut nebo morfin 2mg parenterálně každé 2 minuty. Fentanyl: 10 % denního ekvivalentu morfinu na 5 sekund, zopakovat po 5 minutách – celkem 2x, pak zvýšit dávku o 50 % a znovu 2x aplikovat.

Perorální titrace: morfin s normálním uvolňováním 5 mg každých 30minut, alternativou hydromorfon 1 mg po 30 minutách, oxycodon 5 mg po 30 minutách. (42)

Akutní těžká bolest při předléčení opioidy: Principem je konverze na parenterální přípravek a titrace dávky. Sečtěte celkovou denní dávku morfinu – z řádných dávek + průlomových,

podělte 24 a výsledek pak podělte 3. Získáte dávku pro kontinuální i.v. či s.c. podání. Dvojnásobek této hodinové dávky je vhodné použít pro úvodní i.v. či s.c. bolus. Tento bolus lze opakovat každých 15 minut do zmírnění bolesti.

Perorální titrace: Sečtěte pravidelné perorální dávky za 24hodin + průlomové dávky, podělte 2 (či 3) pro získání dávky morfinu s řízeným uvolňováním pro interval 12 (či 8) hodin. Předchozí záchranné dávky morfinu s normálním uvolňováním jsou zdvojnásobeny a podávány každých 30 minut pro prudkou bolest.

Při bolesti provázené těžkými nežádoucími účinky opioidů je možné provést rotaci opioidů a užít jiný opioid v ekvianalgetické dávce. Rotace je vhodná na 50-70 % ekvianalgetické dávky, jsou-li hlavní příčinou nežádoucí účinky. Vhodné je i vést aplikaci jinou cestou (p.r., s.c., i.v., transdermálně, intratekálně) s příslušně upravenou dávkou, přidat analgetickou komedikaci dle charakteru bolesti.

Změny v analgetické medikaci jsou obvykle prováděny jedním způsobem – změna dávky, cesty podání nebo rotace léku. V extrémních případech je nutná aplikace opioidu ke kontrole bolesti i za cenu nežádoucích účinků, je však třeba pokusit se je zvládnout podpůrnou komedikací. (42)

Selhání analgesie na konci účinnosti aplikované dávky opioidu: Zvyš dávku opioidu s normálním uvolňováním o 50 % při zachování 4-hodinového intervalu podání nebo zkrát interval podání na 3 hodiny při zachování stávajících dávek.

Titrace opioidů s řízeným uvolňováním: Aplikace morfinu či oxycodonu spíše po 8 než-li po 12 hodinách. Další možností je zvýšení dávky o 50 % při zachování intervalu. Nová aplikace transdermálního fentanylu po 60 či 48 hodinách než-li po 72 hodinách.

Průlomová bolest: při méně častém výskytu neměnit pravidelné celodenní dávkování opioidu, jen podat záchrannou dávku každou 1-2 hodiny. Při častém výskytu průlomové bolesti jsou účinné záchranné dávky přidány k celkové denní dávce, která je takto navýšena a dále jsou případně užity další záchranné dávky k analgesii nepokrytých epizod průlomové bolesti. **Parenterální titrace**: Existuje neprokázaný předpoklad o vztahu celodenní a záchranné dávky morfinu. Velikost záchranné dávky aplikované pro průlomovou bolest je často založena na hodinové či denní dávce. Hodinová dávka je pak užívána jako záchranná dávka každou 1-2 hodiny.

Velikost záchranné dávky lze stanovit dle procentuální odpovědi bolesti. Je-li odpověď $\leq 50\%$ zdvojnásob dávku, je-li odpověď $> 50\%$ a $< 100\%$ zvyš dávku o 50 %.

Perorální titrace: Lze užít 25-50 % dávky normálně uvolňovaného morfinu aplikované každé 4 hodiny jako záchrannou dávku dle potřeby každou 1-2 hodiny. I 4hodinová dávka morfinu může být záchrannou dávkou dostupnou každou hodinu. Velikost perorální záchranné dávky lze získat i jako 5-10 % celkové 24-hodinové dávky opioidu s řízeným či normálním uvolňováním nebo 25-33 % 12hodinové dávky. Je jen malý vztah mezi celodenní dávkou opioidů a záchrannou dávkou u transmukozního fentanylu. Pokud došlo k úplnému ústupu průlomové bolesti, ale tato se objeví před další plánovanou záchrannou dávkou, zdvojnásob záchrannou dávku. (42)

Epizodická bolest: Nutné je nezávislé dávkování i titrace, při kterém se vyhýbáme kalkulaci ve vztahu k pravidelně podávaným dávkám, záchranné dávky mohou být i větší než pravidelné či denní dávky. S analgesií začínáme hned na začátku nástupu bolesti! Výhodou je pacientem kontrolovaná analgesie. Existují-li určité náznaky předcházející vznik bolesti, lze s předstihem (5-10 min. pro i.v., 15-30 min. pro p.o. podání) aplikovat příslušnou dávku. Je-li léčba záchrannou dávkou léku spojena se závažnými nežádoucími účinky, je nutné zavést příslušnou ko-analgesii a zredukovat dávku opioidu o 50 %. Pra-

videlné denní dávky opioidů zůstávají beze změny. Vhodné je pak užít i jiné modalitky ke zvládnutí bolesti – radioterapii, chirurgii apod.

Při cirkadiánním kolísání bolesti je indikováno asymetrické dávkování opioidů s maximem denní dávky před očekávanou bolestí – lze tak zdvojnásobit večerní dávku před noční bolestí. Časnou ranní dávku morfinu s normálním uvolňováním lze vynechat – aplikovat celkem 5 dávek místo 6 (za 24 hodin), jsou-li pacienti při probuzení bez bolesti. Při hepatální či renální insuficienci se prodlužuje poločas jednotlivých opioidů, možné je pak aplikovat morfin, hydromorfon či oxycodon každé 4 hodiny do nastolení analgetické rovnováhy a změnit interval dávkování na 6-8 hodin. (42)

Závěr

Řady zajímavých témat, která zazněla, se tento článek nedotkl. Přehled abstraktů lze nalézt v časopise *Supportive Care in Cancer*, v čísle 6, 2004 (ročník 12), odpřednášená témata by měla vycházet v jeho dalších číslech. 17. symposium *Supportive Care in Cancer* se koná 30. června – 2. července 2005 v Ženevě. Další informace o vlastním sympoziu a pořádající organizaci MASCC lze najít na www.mascc.org.

Literatura:

1. Waldron D.: Quality of Life: QOL Methodologies and Measurement, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
2. Meharchand J., Kuruvilla P., Solow H.: Can Quality of Life (QL) and Patient Reported Outcomes (PROs) Be Assessed Efficiently in Clinical Practice and Clinical Trials? A COMET Group Study Using a Hand-Held Computer-Assisted Form of the Validated LCSS Instrument (LCSS-QL) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 16th International Symposium Supportive Care in Cancer. www.lcss-ql.com
3. Mannion E., Waldron D., Azher T. et al.: „Response Shift“ in Individual Quality of Life in Patients with Lung Cancer. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
4. Osoba D.: Quality of Life: Health Related QOL: Controversies, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
5. Mandrekars S.: Quality of Life Assessment: Advances and Future Developments, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer. www.isoqol.org
6. Tattersall M.: Does Effective Communication Of Diagnosis Help?, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
7. Lloyd-Williams M.: Psycho-Oncology: Are Antidepressants Effective in Cancer Patients?, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
8. Lloyd-Williams M., Friedman T., Rudd N.: A survey of antidepressant prescribing in the terminally ill, *Palliative Medicine*. 1999, 13, 243-248.
9. Kissane D.: Psychosocial Oncology: Present Status, Future Directions. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
10. Fox J.: Complementary and Alternative Medicine, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
11. Gallagher L., Lagman R., Walsh D.: The impact of music therapy in palliative medicine patients. Abstract 126. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
12. Bruera E., Sala R., Odette S.: Nebulized versus Subcutaneous Morphine for Patients with Cancer Dyspnea: A Randomized Cross Over Study, Abstract 121, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
13. Navigante A. H., Castro M. A., Cerchiotti L. C.: Oral Morphine (Mo) Versus Oral Midazolam (Mdz) On Dyspnea Perception Management. A Prospective Randomized Study In Ambulatory Patients With Cancer. Abstract 171, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
14. Cunningham R., Eisenberg P., Johnson J. B.: Palonosetron (PALO) is more effective than ondansetron or dolasetron (OND/DOL) in reducing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) on daily life activities, Abstract 18, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
15. Hunt T. L., Shah A., Gallagher S.: Repeated daily intravenous (IV) dosing of palonosetron (PALO), a novel 5-HT₃ receptor antagonist, is safe and shows predictable pharmacokinetics (PK). Abstract 24, 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
16. Rubenstein E. B., Macciocchi A.: The efficacy of a single, fixed 0,25mg iv dose of palonosetron (PALO) in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is not affected by body weight. Abstract 26. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
17. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9: 811-819.
18. Gralla R.: The Perugia Consensus on Nausea and Vomiting: The

- Consensus: Methodological Issues. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
19. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.mascc.org
20. Grunberg S.: New Drugs in Supportive Care. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
21. Herrstedt J.: The Perugia Consensus on Nausea and Vomiting: Chemotherapy-Induced Acute Emesis. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
22. Aapro M.: The Perugia Consensus on Nausea and Vomiting: Chemotherapy-Induced Delayed Emesis. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
23. Gralla R. J., Warr D. G., Carides A. D.: Aprepitant significantly enhances antiemetic efficacy of 5-HT₃ antagonist plus corticosteroid in patients receiving high-dose cisplatin and concomitant emetogenic chemotherapy: pooled Ph III analysis. Abstract 23. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
24. Bell C. F., Foley K. A., Pellissier J. M.: Cost consequence model: Assessing the use of aprepitant vs. standard anti-emetic therapy in cancer patients undergoing highly emetogenic chemotherapy. Abstract 17. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
25. Warr D. G., Eisenberg P. D., Hesketh P. J.: Phase III, double-blind study to assess an aprepitant-containing regimen for the prevention of nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. Abstract 27. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
26. Hitz W. A. H., Volkl S., Fromm M.: Comparison of Ondansetron 8mg (OND 8) vs. Granisetron 1mg (GRA 1) vs. Granisetron 3mg (GRA 3) in the daily oncological practice. Abstract 16. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
27. Kattan J. G., Elkarak F. R., Greige Y. T.: Slow administration of dexametasonone (D) is better than bolus injection in preventing dexametasonone-related-discomfort (DRD) in premedicating chemotherapeutic regimens. Abstract 1. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
28. Grunberg S.: New Drugs in Supportive Care. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
29. Tremblay P. B., Kaiser R., Sezer O.: Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1; 21(11): 2147-55.
30. Kaiser R., Sezer O., Papias A.: Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12): 2805-11.
31. Drug Utilization Review Team in Oncology (DURTO). Antiemetic prescription in Italian breast cancer patients submitted to adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2003; 11:785-789.
32. The Italian Group of Antiemetic Research. Transferability to clinical practice of the results of controlled clinical trials: the case of antiemetic prophylactic treatment for cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 1998; 9: 759-765.
33. Kaiser R.: Antiemetic Guidelines – Are They Being Used? 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
34. Crawford J.: Erythropoietin – Controversies and Future Development. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
35. Agoram B., Rossi G., Heatherington A. C.: Three times weekly administration of darbepoetin alfa appears to be as effective as 200mcg every 2 weeks in chemotherapy- induced anemia: results of a clinical trial simulation. Abstract 4. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
36. Justice G., Kessler J. F., Jadeja J.: Darbepoetin alfa administered subcutaneously or intravenously effectively increases and maintains hemoglobin in patients with chemotherapy- induced anemia. Abstract 6. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
37. Watt L. Y., Granick J., Musick R. E.: Intravenous administration of darbepoetin alfa every three to four weeks for chemotherapy induced anemia. Abstract 11. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
38. Koeller J., Kwan P., Simon J.: Comparison of treatment outcomes in patients with non small cell lung cancer receiving epoetin alfa or darbepoetin alfa for chemotherapy- induced anemia. Abstract 8. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
39. McKenzie R. S., Mark T. L., Piech C. T.: Evidence-based, Comparative Assessment of Epoetin Alfa (EPO) and Darbepoetin Alfa (DARB) in Elderly Patients (age > 65) with Chemotherapy – Related Anemia. Abstract 9. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
40. Straus D. J., Tulpule A., Czuczman M.: Hematologic and quality of life (QOL) benefit for treatment of mild anemia with epoetin alfa (EPO) begins after 1 chemotherapy (CT) cycle in patients with lymphoma and other hematologic cancers. Abstract 160. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
41. Kinyanjui D.: Delivery of palliative care in acute care settings: gaps and challenges: an overview of the situation in Kenya. Abstract 56. 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
42. Davis M. P.: Opioid Dosing Strategies: How to do it? 16th International Symposium Supportive Care in Cancer.
43. Adam Z., Vorlíček J., Koptíková J. et al.: Obecná onkologie a podprůměrná léčba. Praha, Grande Publishing 2003.

PŘEDSEDA ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI PROF. MUDr. JIŘÍ VORLÍČEK, CSc. JUBILUJÍCÍ

V říjnu 2004 se dožil šedesátky profesor Vorlíček. Jeho věk lze zveřejnit bez rozpaků. Jednak jde o věk poměrně mladý na prahu zralosti, jednak se na něm prožitých šedesát let nepoděpsalo tělesně ani psychicky. Profesor Vorlíček prošel čtyřicítkou, padesátkou, šedesátkou a směruje k sedmdesátce stál týž, neopotřebován, sám stále nevybit, avšak své okolí nabíjející. Profesor Vorlíček patří k druhu vysokoenergetických jedinců. Má to nějakou souvislost s dobře udělanými mitochondriemi. Vstává dříve než většina ostatních, na klinice je tudíž denně dávno před šestou, nenasyčen pětidenním pracovním týdnem ctí sobotníky a v práci je tudíž také o sobotách. Rozhovory s ním je bezpečnější absolvovat v časném dopoledni. Později komparativní nevýhoda vůči němu narůstá. Zatímco průměrný jedinec pod tlakem procesu v odpolední již umdlévá, profesor Vorlíček drží kontinuu. Možná večer ještě více ožívá, což neposoudím, protože patřím k umdlévajícím.

Profesor Vorlíček je mužem nekonvenčním v tom, že pro jistotu říká, co si myslí hned na počátku, aby na myšlení v diskusi vůbec došla řeč. Jen nekonvenční také v tom, že nepřidruhuje své okolí vlastní velikostí a nutí je proliferovat, avšak i v tom, že tvrdě pragmaticky sleduje křehké romantické cíle. O nekonvenčních jedincích nelze psát konvenčně. Profesor Vorlíček je osobností mnohorozměrnou. Kromě obvyklých tří dimenzí, z nichž žádná nedeformuje ideál muže sympatáka, jak je vnímán také radostně s ním spolupracujícími sestřičkami a lékařkami, zasahuje i leckam, kam my neforemně trojzřemně už nesaháme. Ať již je to svět moderního umění, sečtělou, znalost světa geografická i zkušenostní, orientace v politice vezdejší, svět globálních akademických vizí i svět pocitů osamělého lékaře v noční službě.

Pravý muž má jednou za život navštívit Jeruzalém nebo Mekku, jednou týdně zajet po dálnici do Prahy, vylézt na pořádný kopec, postavit dům, zasadit strom, stran zplození syna je to s ohledem na balanci X a Y padesát na padesát, a také aspoň jednou absolvovat předem dohodnutý rozhovor v pracovně profesora Vorlíčka ve čtrnáctém poschodí bohunické nemocnice. Čtrnáct je dvakrát sedm a alespoň numerologové magicou hodnotu onoho čísla i součnu jistě vnímají. Rozhovor s profesorem Vorlíčkem má pevné schéma. Nejlépe je připravit se již seřazením hodiněk. Přijít na dohodnutou schůzku o minutu později znamená být předmětem pichlavé poznámky o neschopnosti organizovat si čas, tři minuty odpovídají startu v lehkotletické soutěži s právě amputovanou nohou, pro pětiminutové zpoždění zažije opozdllec pocit vyhnanec z galaxie navěky a mimo časoprostor. Rozhovor má dvě pravidelné části: krátce o něčem a krátce jen tak. Část o něčem postačí formulovat stručně. Po třetí větě vysokoenergetický profesor Vorlíček domýšlí již sám cíle, souvislosti, rizika a benefity autoprocisingem a rychle spěje k realizačnímu výstupu. Zde vzniká malý prostor pro uskrnutí kafe, načež se vzápětí ujasňuje, co se tedy vbrzku stane a zapíše se to do přeplněného bloku i s termínem, kdy se to stane. Po této krátké části, jímž byl nastíněný problém zvládnut, následuje krátká druhá, laskavá část rozhovoru jen tak, v níž si má průměrný jedinec možnost postesknout, pochlubit se, zasnít se či navlhčit se pláčem a přitom je laskavým profesorem Vorlíčkem ubíjen i nabíjen zároveň. Dotyčný je profesorem ujištěn, že věci a okolnosti jsou a budou mnohem horší než si on sám v nejčernějších myšlenkách kdy připustil, avšak že má vzácnou příležitost se s tím sám poprat či vyrovnat, nebude-li ovšem blb-



cem, což laskavý profesor nikdy nevykne, spíše to jen tak visí ve vzduchu. V tom je ona laskavost druhé části, po níž dotyčný odchází slavnostně naladěný i rozerván v přesvědčení, že může vše a vše závisí jen na něm. Tak tomu sice bylo i před rozhovorem, ale průměrný jedinec to rozpozná pouze po ubití a nabití Vorlíčkem. Nutno dodat, že navzdory fyzikálnímu poučkám se profesor Vorlíček nabíjením jiných nespotřebovává. Zda se dobí-

jí někdy on sám není dosud vědě známo. Možná tak činí o samotě vhladem do nějakého moderního výtvarného díla. To by bylo také pozoruhodné a inspirující zkoumat jak pro fyziku tak i pro obchodování s uměním a energiemi.

Výše uvedený příklad ukazuje, proč profesor Vorlíček vždy stíhá, ač ostatní nestíhají a proč má kolem sebe i za sebou dostatek žáků a příznivců, ač mnozí nemají. Profesor Vorlíček se životem prokomunikovává, vědom si ceny času komunikace jedné, aby nezdržovala komunikaci další. Tudíž se nelze s profesorem Vorlíčkem ani rozhádat ani být v neřešeném konfliktu, protože by se tím pouze bránilo další efektivní komunikaci. Platí zde Vorlíčkův zákon, později přisvojený Murphym, že tam, kde se nedaří komunikovat je třeba to zvládnout komunikací. A s dovětkem, že není-li komunikace stručná a jasná, nejednalo se o komunikaci a je třeba tento stav nahradit například komunikací. Zisky operátorů mobilních telefonů plynou patrně z velké části právě z komunikačních aktivit mobilně vždy dostupného profesora Vorlíčka. Být profesor Vorlíček ministrem dopravy a spojů, tak už máme vybudovány komunikace i do všech zapadlých osad a nataženy dálnice až do Kuala Lumpur, ba dokonce i do Ostravy.

Vybaven schopností totální komunikace věnuje se profesor Vorlíček vybavování kdečeho. Uvedu příklady jen z toho, co si vybavím. V bohunických plánech zprvu porostlých jen lebedou zbudoval již před mnoha lety v tehdy nehostinné novostavbě *de novo* špičkovou hematoonkologickou kliniku. Věda, že pokrok v hematoonkologii rozhoduje věda, vybavil ji laboratoří molekulární onkologie se širokým záběrem i podporou výzkumu bioterapie a buněčných technologií. Věda, že věda si žádá vědoucích, dokopal svými již popsány mi laskavě ubíjejícími a nabíjejícími rozhovory k habilitacím a profesorům již přes desítku svých blízkých i vzdálenějších spolupracovníků. Tudíž jeho pracoviště není v personální tísní, nýbrž naopak personálně vybavuje i pracoviště jiná. Pravděpodobně by profesor Vorlíček dokomunikoval k habilitacím i mývaly, kdyby nebylo lze jinak. Jak ho znám, řešil by to však tím, že by se obklopoval mývaly schopnějšími, kteří zvidavě slídí krajem a méně času prospívá v dutinách práchnivějících stromů. O jakého mývala se jedná pozná profesor Vorlíček opět v již popsaném rozhovoru u profesora Vorlíčka. Proto je rozhovor klíčovým nástrojem komunikace jak pro profesora Vorlíčka, tak ostatně i pro mývaly, za něž budí obrazně pokládání všichni dosud spící s potenciálem ke slídění, průzkumu okolí i úspěšnému lovu.

Vybaven zkušeností, profesor Vorlíček dobře ví, že trvale a vždy pouze vítězit nelze. Tím spíše ne v medicíně. A tím spíše ne v onkologii. Proto zprvu ideově, poté již dvakrát vyda-

nou učebnicí a organizačními opatřeními začal vybavovat dříve málo vybavenou paliativní medicínu. Vorlíčkova afinita k paliativní medicíně nesporně hodně souvisela právě s jeho schopností komunikace, kterou se snaží vnuknout i ostatním. Paliativní medicína totiž právě komunikaci potřebuje jako jeden z neúčinnějších léků. Ze dvou odvětvých možných cest komunikace pravdou nebo mlčením, profesor Vorlíček zvolil tu první a na ní se s jistotou pohybuje, aniž by nemocného pravdou zraňoval. Obvykle nemocnému vykomunikuje nejen důstojnost a partnerství spolurozhodujícího, ale také naději. Dále si vybavuji jak se profesor Vorlíček s nasazením vrhal do svého šestiletého děkanování, jímž se úspěšně prokomunikoval až k vybavování brněnské lékařské fakulty rekonstrukcemi a novými výstavbami, ať už šlo o generální opravu historické budovy fakulty na Komenského náměstí na počátku nebo výstavbu supermoderního Anatomického ústavu a rekonstrukci šestipatrové budovy pro teoretické obory v bohunickém areálu v další etapě. Ani po opuštění postu děkana nepři- jde profesoru Vorlíčkovi dehonestujícím pracovat dále ve funkci proděkana pro děkana nového v zájmu prokomunikování se až k realizaci celého nového areálu kampusu lékařské a přírodovědecké fakulty. Profesoru Vorlíčkovi, i jako proděkanovi, lze také pro toto vše jeho děkanem poděkovat. Právě na stránkách Klinické onkologie je však nutno uvést, čím profesor Vorlíček vybavuje Českou onkologickou společnost jako její předseda. Především poznáváním, sebepoznáváním a rozpoznáváním. Vorlíčkův výbor společnosti opustil teplo zabydlené tvrze, vyjíždí za svými jednáními napříč domovinou, aby poznal místa, kde se českomoravskoslezská onkologie odvíjí. Medikamentozní a podpůrná léčba jsou sice blízké srdci profesora Vorlíčka jako internisty, ale nebrání mu rozpoznat roli radioterapeutů, chirurgů i diagnostiků z různých oborů pro formování skutečné klinické onkologie jako propojeného komplexu disciplín, kooperujícího na řešení jednoho medicínského problému zhoubného nádorového onemocnění. Kooperujícího nejen na stránkách onkologických učebnic, ale především v osobních vazbách a otevřených vztazích. Poznání potřeb jednoho konce onkologie, tedy pokročilých nádorových onemocnění a paliativní onkologie, doplňuje profesor

Vorlíček také rozpoznáním potřeb konce druhého, možná pořadím spíše prvního, tedy podporou programů primární i sekundární onkologické prevence. Jeho příčiněním se stává klinická onkologie otevřenou, bez indoktrinací, avšak směřující k pragmatickému porovnávání práce podle výsledků a s romantickou vírou, že jednou převáží to lepší, účinnější, efektivnější, lépe strukturované, připravenější a moudřejší. Věří, že vykazování a srovnávání výsledků onkologické péče je cestou ke zlepšování, rovným příležitostí i k férovosti, řekněme stručně k ekvité. V této jeho víře ho následují a budou následovat mnozí, neboť úkolem vůdčích osobností je především formulovat vizi, podporovat a nechat zrát. A tvářit se svěže, což profesor Vorlíček dokáže v pět ráno, jsa již nezřídkna na dálnici D1, i pozdě navečer, rovněž nezřídkna na dálnici D1.

Vize musejí mít vlastní vysokoenergetický pohon, aby přeletěly havárie, kouře i pšouky lokálních pútek, střely s krátkým doletem, hranice regionů a dokonce i hranice Palackého náměstí. Využijme toho, že letíme na Vorlíčkův vysokoenergetický pohon, který dosahovanou rychlostí v žádném případě nepřipomíná šedesátku.

A snad ještě pár upřesňujících slov pro ty čtenáře časopisu Klinická onkologie, kteří pocházejí z jiných světů nebo právě přilétli z Marsu a profesora Vorlíčka snad neznají.

V uvedeném textu jde o prof. MUDr. Jiřího Vorlíčka, CSc, předsedu České onkologické společnosti, přednostu Interní hemat-onkologické kliniky v Brně, emeritního děkana a nyní proděkana Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, člena Vědecké rady MZD ČR, člena několika odborných společností a redakčních rad, autora a spoluautora onkologických učebnic, examinátora zkušebních komisí, nositele všemožných ocenění a vyznamenání, přítele umění a profesionality, a což je u zasloužilých profesorů velmi pozoruhodné, také stále praktikujícího doktora medicíny, kterého stále ještě najdete s jeho nemocnými na ambulanci i na oddělení

Ad multos annos pane profesore, pane předsedo, spectabilis pane emeritní děkane, vážený příteli Jirko.

*Prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.,
a všichni, kdo s tímto žertovně vážným povídáním
o Tobě souhlasí*

onkologické společnosti

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 23. 11. 2004 V PRAZE

Přítomni: Vorlíček, Eckschlager, Finek, Jelínková, Příbylová, Stáhalová, Petruželka, Stankušová, Konopásek, Petera, Vyzula, Žaloudík, Abrahámová, Cwiertka, Rob

Omluveni: Aschermannová,

1. Národní onkologický program a jeho reflexe v českém zdravotnictví a celé ČR. Dosud se podpisem k NOP přihlásilo asi 70 subjektů. Jejich seznam spolu s opakováním znění NOP uveřejníme ve Zdravotnických novinách. Zejména je třeba jednat s krajskými zdravotními rady, z nichž se dosud k NOP nepřihlásil nikdo. O NOP bude jednat také tisková konference pořádaná po jednání výboru.
2. K diskusi nad koncepcí zdravotnictví zašle předseda paní ministryni NOP s upozorněním, že problematika boje proti zhoubným nádorům nesmí ve finálních materiálech chybět.
3. Předseda ČOS informoval o jednání o prostředcích Běhu T.Foxe s vedením Obce sokolské.
V příštím roce bude BTF organizovat Český olympijský výbor a Česká sportovní AS, se zástupci bude jednáno po volbách do jejich výboru. V letošním roce má ČOS k dispozici 2 miliony korun. V rámci grantové soutěže RASO došlo výboru 20 přihlášek tématicky odpovídajících zadání. Výbor ČOS rozhodl podpořit všechny přihlášky poměrnou částkou 100 000 Kč a znovu zdůraznil, že zpráva musí mít formu práce publikovatelné v časopise Klinická onkologie s odkazem, že práce je podpořená z grantu T.Foxe. Nedodržení této podmínky bude hodnoceno jako nesplnění podmínek udělení grantové podpory. Organizátoři běhu T. Foxe a garantující Kanadské velvyslanectví požadují anglický překlad přihlášky včetně životopisu (CV) hlavního řešitele, jde o podmínku nutnou pro vyplacení finančních prostředků. O nutnosti poslání tohoto anglického textu emailem budou všichni dotčení individuálně informováni.
4. Prof. Žaloudík referoval o 4. World Congress of Cancer Organisations UICC konaném 17.- 19.11.2004 v Dublinu. Bylo zdůrazněno, že ČOS musí těmto akcím věnovat větší pozornost a lépe zmapovat toky informací o onkologických datech, které z republiky odcházejí do mezinárodních institucí bez konzultací s ČOS. Stav v ČR není v mnoha aspektech zdaleka špatný, v mnohém lze aspirovat i na meziná-

rodní uznání, našim problémem je však nedostatečná či na zcela jasná a srozumitelná prezentace reprezentativních celonárodních dat.

5. Kurzy komunikačních dovedností pro onkology vedené lektorkou Mgr. Šárkou Dynákovou připravuje prim. MUDr. Vladimíra Stáhalová (vladimira.stahalova@fnb.cz), termín prvního kurzu je 12. a 13. února 2005 od 9 do 17 hodin. V první etapě půjde o kurz pro 15 zájemců. Kurzy budou probíhat v Praze v Ústavu radiální onkologie I.LF a FNB, Na Truhlářce 100, pavilon B,I. patro, zasedací místnost. Cena kurzu je 1 200,- Kč na osobu, ubytování a stravování si každý zajišťuje a hradí sám. Na konci kurzu bude vyplněn dotazník pro zpětnou vazbu. Každý účastník dostane potvrzení o platbě a o účasti na kurzu. ČOS poplatek za kurz účastníkům proplatí na základě potvrzení o absolvování. Potvrzení o platbě odevzdejte přímo na kurzu prim. Stáhalové, od které získáte i další informace na její emailové adrese. Přihlášky posílejte také na emailovou adresu prim. Stáhalové co nejdříve, o vašem přijetí do kurzu budete rychle informováni a pak zaplatíte poštovní poukázkou kurzovné.
6. Doc. Rob informoval o stavu screeningu cervikálního karcinomu (C53) v ČR. Cervikální screening v ČR dosud není prováděn optimálním způsobem. Máme poměrně neefektivní preventivní gynekologické prohlídky. Existuje komise pro screening C53 při MZd, kde není zastoupena ČOS. Pilotní studie jsou teprve plánovány. Výbor ČOS je odhodlán dopátrat se k informacím a) kdo je za přípravu screeningu C53 odpovědný, b) jaká je jeho závazná metodika, c) která pracoviště budou screeningová vyšetření provádět a d) jak jsou monitorována screeningová data. Stav hodnotíme jako velmi neuspokojivý protože C53 je preventabilním nádorem a mortalita na něj je stejná jako v závěru sedmdesátých let.
7. Výbor ČOS vzal na vědomí stanovisko Společnosti nukleární medicíny, že 1 PET-CT má být plánován na 1 milion obyvatel a nemá k němu připomínky. Rozložení přístrojů by mělo zajistit všeobecnou dostupnost.
8. Výbor ČOS se shodl, že dosud není důvod pro zmnožování center pro léčbu Herceptinem. Doc. Vyzula připomněl, že systémové řešení je v pojmenování struktury sítě, od ní se pak odvíjí léčba a užívání nových léčebných přípravků.

Po skončení zasedání výboru se konala tisková konference k reflexi Národního onkologického programu českou společností.

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 11. 1. 2005 V KLDNĚ

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Eckschlager, Finek, Jelínková, Konopásek, Petruželka, Příbylová, Stáhalová, Stankušová, Rob, Vyzula, Žaloudík

Omluveni: Cwiertka, Petera

1. Členy výboru přivítali ředitel nemocnice Kladno dr. Mareš a primář kladenské onkologie dr. Tůma a pozvali členy výboru na prohlídku radioterapeutického oddělení a stacionáře pro chemoterapii. Prof. Vorlíček poděkoval za přiv-

vítání a vysvětlil, že výbor v tomto roce navštíví více významných onkologických pracovišť v různých krajích v souvislosti s definováním struktury sítě. Nyní zvolil kladenskou nemocnici k jednání, aby se seznámil s organizací onkologických služeb ve Středočeském kraji, kterou nesporně ovlivňuje také koncentrace onkologických pracovišť v Praze. Kladenská nemocnice zaujala rovněž tím, že do NOR hlásí velmi vysoké počty solidních nádorů, především plic a kolorekta. Po diskusi o problematice Středočeského kraje se výbor ČOS shodl, že podpoří, aby péče o onkologicky nemocné ze Středočeského kraje byla poskytována v souladu s již vypracovanou Koncepcí Středočeského kraje. Z té vyplývá, že onkologická péče je

- poskytována v Ústavu onkologie a pneumologie na Pleši (který je součástí KOC) a v ON Kladno. Tato pracoviště musejí mít návaznost nebo být součástí Komplexního onkologického centra Praha jako garanta kvality poskytované péče a spoluúčasti na pedagogické a výzkumné činnosti.
2. Byl diskutován úkol vytvoření struktury sítě onkologických pracovišť v kontextu s vybaveností pro radioterapii, ovšem i zajištění návaznosti na chirurgickou léčbu všech typů a služeb kvalifikované chemoterapie. Bude nadále jednáno zejména se zdravotními pojišťovnami na základě písemného návrhu kritérií pro účast v síti. Dobrým příkladem je již třeba síť onkogynekologických pracovišť definovaná na základě jasných kritérií jak o ní referoval doc. Rob.
 3. Prof. Žaloudík referoval o auditu mamárního screeningu 9. 12. 2004 v Brně, které se zúčastnili zástupci 55 akreditovaných pracovišť. Výsledky auditu jsou k dispozici na CD podle jednotné parametrizace v software MaSc. Tento model dohody odborných společností, auditovaných pracovišť a zdravotních pojišťoven je základem kontinuity screeningu bez ohledu na turbulence ve vnímání screeningu na MZD. Je skutečností, že mamární screening v ČR je zaveden na moderní a transparentní úrovni, ročně do něj vstupuje mezi 15-30% žen, což v některých krajích přesahuje během dvou let 60% účasti ve screeningu. Obecně je nutno screening více popularizovat a účast žen v něm zvýšit.
 4. Doc. Abrahámová informovala o vstředním jednání zástupců výboru ČOS s paní ředitelkou ÚZIS Mazánkovou v prosinci v Brně. V popředí pozornosti je nyní příprava elektronické hlášenky, předávání dat z ÚZIS do SVOD včetně počtu pacientů léčených ve zdravotnických zařízeních (která budou ÚZIS zakódována a odkryta pouze na přání ředitele daného zdrav. zařízení) a důsledky vyhlášky 187 z 9. 11. 2004, již je povinnost hlášení nově uložena pracovištím odpovídajícím za léčbu onkologického pacienta. Další jednání k problematice přípravy elektronické hlášenky proběhne 12. 1. 2005.
 5. Výbor ČOS vyslechl informaci předsedy prof. Vorlíčka o dopisu prezidentovi ČR, jimž ho žádá o podporu Národního onkologického programu.
 6. Prof. Žaloudík informoval o projektu, který je realizován ve spolupráci s kanceláří WHO v ČR pro naplňování globálního programu CINDI. Jde v podstatě o intervence pro posílení prevence a časného zachytu zhoubných nádorů. Ředitelka české kanceláře WHO se zúčastnila již auditu mamárního screeningu v Brně, prof. Žaloudík navrhuje, aby v kanceláři WHO proběhly v únoru - dubnu pracovní koordinační schůzky pro ujasnění stavu screeningu cervikálního karcinomu, karcinomu kolorekta a účasti praktiků v časném zachytu nádorových onemocnění. Shrnutí všech onkopreventivních aktivit bude věnován celý první den programu XXIX. Brněnských onkologických dnů.
 7. Výbor ČOS schválil na žádost prim. dr. Gatěka, člena výboru Sekce onkochirurgie, garanci nad konáním dvoudenního semináře o karcinomu žaludku ve Zlíně, kde vystoupí s edukačními přednáškami odborníci z Japonska. Aktivní účastí na akci za výbor byl pověřen prof. Žaloudík.
 8. Výbor ČOS schválil uvedení loga a garance v časopise Bolest, v důsledku toho budou mít členové ČOS přístup k časopisu zdarma.
 9. Národnímu onkologickému programu vyslovil podporu Český rozhlas. Pan ředitel Kasík nabízí mediální podporu

- všech projektů souvisejících s touto problematikou a jako kontaktní osobu určuje ředitele Úseku komunikace ing. Zýku 221 551 322. Za výbor ČOS je pověřen kontaktem s Českým rozhlasem doc. Konopásek.
10. Výbor projednal připomínku Dermatovenerologické společnosti ke schématu adjuvantního podání interferonu u maligního melanomu, v dosavadním standardu je jeden rok 3x týdně po 10 mil.j., nově je ověřován dvouletý režim v poloviční dávce 5 mil.j. Odpovědí pověřen doc. Vyzula, nový standard bude akceptován jakmile budou relevantní podklady.
 11. Diskutováno k dopisu dr. Dvořáka, předsedy Gynecologické společnosti, o problematice cervikálního screeningu. Zástupci společnosti onkologů, gynekologů, cytologů a patologů, případně další zájemci, se sejdou k pracovnímu setkání v pražské kanceláři WHO v únoru. Mělo by být dosaženo shody na celém postupu vyjasnit sporné body.
 12. Výbor ČOS převzal jako každoročně záštitu nad konáním XXIX. Brněnských onkologických dnů 26.-28. 5. 2005 v hotelu Voroněž v Brně. První informace s rámcovým programem je v těchto dnech rozesílána všem členům ČOS, oznámení již proběhlo v časopise Klinická onkologie.
 13. Výbor ČOS přebírá záštitu nad konáním akce Kulatý stůl ke kvalitě a dostupnosti onkologické péče, kterou pořádá Aliance žen s rakovinou prsu koncem října v Brně.
 14. Výbor ČOS přebírá záštitu nad konáním X. dnů prof. V. Staška, které se konají 4.-5. 3. 2005 v TOP Hotelu v Praze.
 15. Výbor ČOS přebírá záštitu nad konáním již tradičních Setkání mladých onkologů v hotelu Medlov ve Fryšavě na Vysočině ve dnech 11. - 13. 6. 2005.
 16. Výbor ČOS podporuje práci skupiny odborníků, která pod garanci Sekce onkochirurgie připraví guideline s kritérii pro indikace a provádění biopsie sentinelové uzliny jako primární alternativy axilární disekce u karcinomu prsu.
 17. Proběhla diskuse o přístupu indikovaných nemocných k novým preparátům, v tomto případě cetuximabu (Erbix). Obecné stanovisko výboru je takové, že jde o preparát registrovaný, nikoli kategorizovaný. Není tedy zajištěno hrazení preparátu, jeho podání je možné, pokud je či bude tou či onou pojišťovnou uhrazen.
 18. Výbor ČS vzal na vědomí iniciaci otevřené studie podporované firmou Amgen, týkající se intenzifikace režimů chemoterapie.
 19. Financování diagnostiky a léčby dětských nádorů bude po dohodě s vedením VZP prováděno s maximální podporou bez zbytečných bariér, jde o naléhavé případy a s nevelkým celkovým objemem.
 20. Dr. Aschermannová předložila zprávu revizní komise k 31. 12. 2004, z níž vyplývá, že jednání a rozhodnutí probíhala v souladu s právními předpisy, stav účtu činil k 30. 6. 2004 356 tis Kč, uzávěrka hospodaření bude provedena v závěru února 2005.
 21. Výbor ČOS schválil přijetí následujících nových členů: Dolečková, Šmardová, Kolářová Sláviková, Slávik, Čoupková (Brno), Otavová (Benešov), Pukyová, Šulc (Ústí n.L.), Starostka (Havířov), Gurlich (Praha), Gráf (Ostrava), Hrnčiarik (Hradec Králové), Neumannová (Olomouc), Nedvěd (Kladno).

Příští jednání výboru budou:

- 15. 2. 2005 v 10 hod. v Jihlavě
- 15. 3. 2005 ve FN Motol
- 19. 4. 2005 v Mostě
- 14. 6. 2005 v Liberci