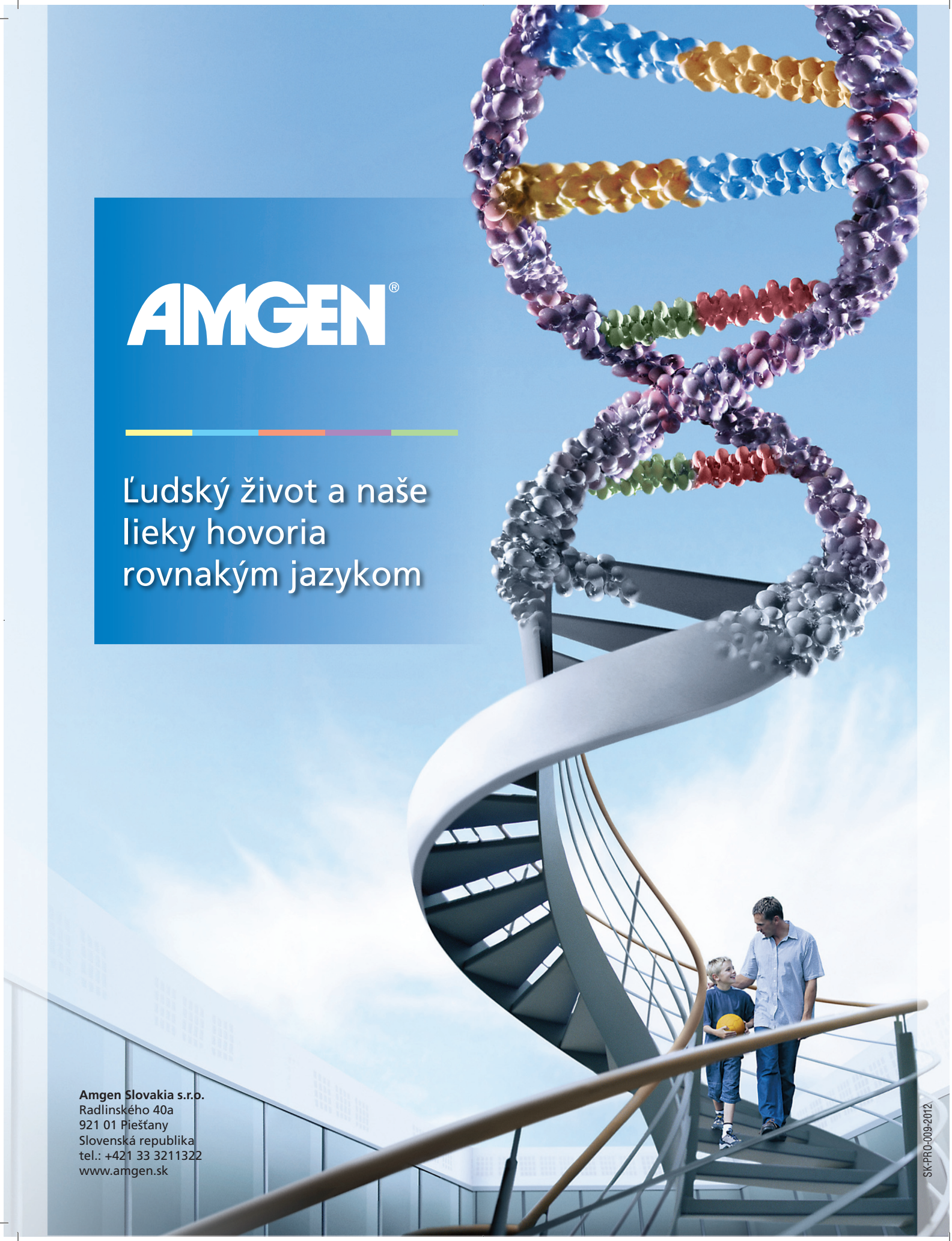
Onkológia

VIP VŠEOBECNÝ i PRAKTICKÝ LEKÁR

2013

Súhrn odborných článkov pre lekárov prvého kontaktu



Amgen Slovakia s.r.o.
Radlinského 40a
921 01 Piešťany
Slovenská republika
tel.: +421 33 3211322
www.amgen.sk

SK-PRO-009-2012

editoriál

prof. MUDr. Stanislav **Špánik**, CSc.

Milí čitatelia!

Dostávate do ruky súhrn článkov s názvom „Onkológia vip 2013“, v ktorom sú uverejnené práce o najčastejších a najvýznamnejších onkologických ochoreniach a tiež o možnosti podpornej liečby symptómov pokročilého nádorového ochorenia. Samozrejme ide o trochu nadnesený oznam.

Cieľom tejto publikácie je informovať všetkých lekárov, ktorí prichádzajú do styku s onkologickými pacientmi o najnovších trendoch a úspechoch v diagnostike a liečbe onkologických ochorení. Ako z uvedeného vyplýva ide takmer o všetkých lekárov, lebo takmer všetci sa s onkologicky chorými niekedy isto stretneme. Našim cieľom je, aby mal každý aspoň základnú predstavu o najčastejších príznakov nádorovej choroby, o diagnostických možnostiach (nádorové markery, zobrazovacie vyšetrenia – USG, RTG, CT, MRI, PET/CT, široká paleta vyšetrení v oblasti patológie nádorov – imunohistochemické, cytogenetické, molekulové) ako aj o možnostiach v terapii nádorov ako je chirurgická liečba – okrem klasických postupov sú to laparoskopické, robotické, laserové, rádiofrekvenčné a iné metódy, rádioterapia – IMRT, stereorádiochirurgia, protónová liečba, systémová liečba – „klasická“ chemoterapia, hormónová liečba, cielená biologická liečba, imunoterapia a mnohé iné liečebné postupy.

Okrem týchto dôležitých informácií chceme upriamiť pozornosť aj na význam „včasnej“ diagnostiky nádorov, lebo stále platí, že čím včasnejšie je štádium ochorenia, tým väčšia je šanca na liečebný úspech. Veľmi dôrazne chceme upozorniť na možné prejavy toxicity protinádorovej liečby, ktoré nesmieme podceniť, lebo môžu pacienta bezprostredne ohroziť na živote.

Napriek avizovaným úspechom sme stále konfrontovaní s pacientmi, u ktorých liečebné snahy zlyhávajú a my sa musíme vzdať ďalšieho podávania neefektívnej liečby. Nesmieme však rezignovať na paliatívnu liečbu, na zmierňovanie utrpenia onkologických pacientov. Aj v tomto smere sa našťastie dosahujú stále lepšie výsledky, máme k dispozícii nové a efektívnejšie lieky a postupy. Ak chceme byť v onkologickej starostlivosti stále úspešnejší, musíme pozerať na onkologické ochorenia a na onkologického pacienta komplexne. Zahŕňa to onkologický výskum, poznatky o patogenéze nádorových ochorení a možnosti prevencie (primárnej, sekundárnej, terciárnej), pokroky v diagnostike a liečbe, možnosti sledovania po liečbe s včasným zachytením recidívy. Ale to stále nestačí. Musíme vidieť aj potreby pacienta. Nielen tie somatické, ale aj duchovné, duševné, spoločenské. Aj na dôstojné zomieranie má každý onkologický pacient jednoznačné právo. Mrzí ma, že som začal tak optimisticky a končím tak realisticky (rozhodne však nie pesimisticky). Z prehľadu problémov a úloh, ktoré som načrtol vyplýva, že je tu priestor pre každého zdravotníckeho pracovníka. Netreba všetko nechať len na tých onkológov. Vopred sa ospravedlňujem tým čitateľom, ktorí by si radi prečítali iné príspevky. Výber je subjektívny a limitovaný obmedzeným priestorom. Veľmi by som chcel, aby tento súhrn obsahoval články zaujímavé, vedecky hodnotné a významné aj pre klinickú prax. Preto Vás všetkých vyzývam a pozývam na spoluprácu. Budem veľmi vďačný za akékoľvek ohlasy, návrhy, kritiku.

Ďakujem všetkým autorom, ktorí sa podieľali na vydaní tohto dielka svojimi odbornými prácami, podporovateľom a partnerom projektu, ktorí pochopili jeho potrebu a zmysel a umožnili vznik a distribúciu Onkológie vip 2013. Želám nám všetkým, aby v nej uverejnené informácie priniesli úžitok.

OBSAH

ZHUBNÉ NÁDORY KRČKA MATERNICE.....02
MUDr. Věra Miškovská, PhD.
MUDr. Barbora Slabá

HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM.....06
MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová
MUDr. Janka Badinková
MUDr. Eva Pritzová

NÁDORY ŽALÚDKA.....15
MUDr. Iveta Andrezálová Vochyanová

ZHUBNÉ NÁDORY VAJEČNÍKA.....19
MUDr. Marcela Tkáčová, PhD.

NÁDORY PRIEDUŠIEK, PĽÚC A MEDZIHRUDIA.....22
MUDr. Peter Kasan

MALÍGNY MELANÓM.....26
MUDr. Hlavatá Zuzana, PhD.

ZHUBNÉ NÁDORY HLAVY A KRKU.....29
MUDr. Gočárová Klaudia, PhD.

KARCINÓM PRSNÍKA.....33
MUDr.Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.

KOLOREKTÁLNY KARCINÓM.....38
MUDr. Katarína Ševčíková
MUDr. Vanda Ušáková, PhD.
MUDr. Katarína Ševčíková

BOLESŤ.....44
MUDr. Andrea Škripeková, PhD.
MUDr. Kristína Križanová, PhD.

KĽÚČ JE UKRYTÝ V PRÍRODE A V NÁS.....47
Alena Veselá

Vydanie publikácie podporili pratneri:

Merck Serono

gsk GlaxoSmithKline

FRESENIUS KABI caring for life

LIGA PROTI RAKOVINE

ZHUBNÉ NÁDORY KRČKA MATERNICE

MUDr. Věra Miškovská, PhD [1,2], MUDr. Barbora Slabá [2]
[1] I. Onkologická klinika LF UK a OÚSA
[2] Interná onkologická klinika,
Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava
vmiskovs@ousa.sk

Súhrn

Karcinóm krčka maternice je piatou najčastejšou malignitou žien na Slovensku. Hlavnou príčinou vzniku prekanceróznych zmien a invazívneho karcinómu krčka maternice je perzistujúca infekcia niektorým z onkogénnych typov ľudského papilomavírusu (HPV). Ochorenie diagnostikované vo včasnom štádiu sa lieči chirurgicky alebo rádioterapiou a má výbornú prognózu. Prežívanie pacientok s lokálne pokročilým ochorením sa podstatne zlepšilo vďaka používaniu chemorádioterapie ako iniciálnej liečby. Rekurentné a metastatické ochorenie má zlú prognózu – dostupnými liečebnými metódami len zriedka dosiahneme remisiu, či vyliečenie. V súčasnosti máme k dispozícii účinné nástroje primárnej aj sekundárnej prevencie cervikálneho karcinómu – očkovanie proti HPV a cytologický skríning karcinómu krčka maternice.

Kľúčové slová: cervikálny karcinóm, ľudský papilomavírus, chemorádioterapia, cytologický skríning, očkovanie

Summary:

Cervical cancer is the fifth most common cancer in women in Slovakia. Persistent infection with some of the oncogenic types of human papillomavirus (HPV) is the principal cause of precancerous changes and invasive carcinoma of the cervix. Disease diagnosed in early stage is treated with surgery or radiotherapy and has excellent prognosis. In patients with locally advanced disease substantial improvement in survival has been achieved due to implementation of chemoradiotherapy as an initial treatment. Recurrent and metastatic disease has dismal prognosis – remission or cure is rarely observed using currently available treatment options. At present, we have in hands efficient tools of both primary and secondary prevention of cervical cancer – HPV vaccines and cervical cytology screening.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, chemoraө diotherapy, cervical cytology screening, vaccination

ÚVOD

Karcinóm krčka maternice patrí k závažným medicínskym problémom, pretože je jednou z najčastejších malignít u žien a postihuje ženy v strednom veku, pričom 47% pacientok je mladších ako 35 rokov [(1)]. V súčasnosti je možné spoľahlivo diagnostikovať a liečiť prekancerózne stavy aj včasné formy invazívneho cervikálneho karcinómu. Napriek dostupnosti účinných skríningových metód sa aj v našej krajine toto ochorenie často diagnostikuje v pokročilom štádiu, kedy je výrazne nižšia pravdepodobnosť vyliečenia.

EPIDEMIOLÓGIA

Cervikálny karcinóm je celosvetovo tretím najčastejším nádorovým ochorením u žien, jeho incidencia sa v roku 2008 odhadovala na 530 000 nových prípadov. Viac než 85% postihnutých pacientok pochádza z rozvojových krajín Afriky, Južnej Ameriky a Južnej–Strednej Ázie (incidencia 23–30/100 000 žien), v ktorých nie je bežne dostupná lekárska starostlivosť a rutinný skríning. V týchto oblastiach je cervikálny karcinóm jednou z hlavných príčin úmrtia na nádorové ochorenia u žien. V roku 2008 zomrelo vo svete na túto diagnózu 275 000 žien, približne 88% z nich bolo z rozvojových krajín. Incidencia je najnižšia v Západnej Ázii, Severnej Amerike a Austrálii a Novom Zélande (menej než 6/100 000) [(2)].

V Slovenskej republike (SR) bolo v roku 2012 hlásených 607 nových prípadov cervikálneho karcinómu (incidencia 19,4/100 000) a 232 úmrtí na toto ochorenie (mortalita 6,9/100 000), čo predstavuje piatu najčastejšiu malignitu slovenských žien [(3)]. Analýza vývoja incidencie a mortality na cervikálny karcinóm v SR v rokoch 1968–2006 priniesla veľmi nepriaznivé výsledky – za posledné desaťročia nedošlo k poklesu incidencie ani mortality na karcinóm krčka maternice. Počet ochorení diagnostikovaných v štádiu I stúpol, v štádiu II poklesol, počet pacientok diagnostikovaných v štádiu III a IV bol stále vysoký a mal stúpajúci trend. Tieto údaje sú obrazom naliehavej potreby zavedenia organizovaného cytologického skríningu v SR [(4)].

ETIOPATOGENÉZA A RIZIKOVÉ FAKTORY

Cervikálny karcinóm patrí medzi sexuálne prenosné ochorenia. Hlavnou príčinou jeho vzniku je chronická infekcia onkogénnymi typmi ľudského papilomavírusu (HPV - human papillomavirus). Doposiaľ bolo identifikovaných viac ako 150 sérotypov HPV, z nich asi 40 typov sa prenáša pohlavným stykom, resp. kožným kontaktom v oblasti pohlavných orgánov. Podskupina 14 vysokorizikových typov HPV (v 70% prípadov HPV-16 a HPV-18) spôsobuje 99% prípadov ťažkej dysplázie a invazívneho cervikálneho karcinómu, ale tiež väčšinu análnych karcinómov a takmer polovicu karcinómov vagíny, vulvy, penisu a orofaryngu. Podskupina nízkorizikových typov HPV (najmä HPV-6 a HPV-11) je etiologickým faktorom vzniku 90% prípadov condylomata accuminata [(1)].

Po preniknutí HPV do bazálnych buniek cervikálneho epitelu, najčastejšie v oblasti transformačnej zóny, sa vírusová DNA inkorporuje do hostiteľského genómu. Vírusové onkogény E6 a E7 následne inhibujú účinok tumor-supresorových génov p53 a Rb.[(5)]

Infekcia HPV je častá u mladých, sexuálne aktívnych žien, ale väčšinou je len prechodná. Až 70% infekcií vysokorizikovými typmi HPV spontánne ustúpi do dvoch rokov. Na vznik dysplázie a následného cervikálneho karcinómu je potrebná perzistujúca infekcia onkogénnymi typmi HPV [(6)]. Predpokladá sa, že od iniciálnej infekcie HPV do vzniku invazívneho karcinómu uplynie 10–20 rokov.

Medzi rizikové faktory cervikálneho karcinómu patrí nízky vek

v čase začiatku pohlavného života (menej ako 16 rokov), začiatok pohlavného života do jedného roka od menarché, sexuálna promiskuita (viac ako 4 sexuálni partneri), vyšší počet gravidít, genitálne bradavice (condylomata accuminata), dlhodobé užívanie orálnych kontraceptív, fajčenie cigariet a chronická imunosupresia (infekcia HIV, užívanie imunosupresív) [1,5].

KLINICKÝ OBRAZ

Intermenštruačné krvácanie, postkoitálne krvácanie, metrorágia a serosangvinolentný výtok sú najčastejšími symptómami ochorenia. Pokročilé štádiá sa môžu prejaviť črevnou nepriechodnosťou, renálnym zlyhaním pri obštrukcii močových ciest, anemickým syndrómom, bolesťami v lumbosakrálnej oblasti a v podbrušku, anorexiou, úbytkom hmotnosti.

Časť pacientok nemá žiadne symptómy – ochorenie je u nich diagnostikované pri pravidelnej gynekologickej prehliadke, a to buď na základe viditeľnej lézie na krčku maternice alebo pri skríningovom cytologickom vyšetrení a následnej kolposkopii [1].

STANOVENIE DIAGNÓZY

Každý abnormálny cytologický nález na krčku (Pap test) musí byť overený kolposkopickým vyšetrením s biopsiou suspektných lézií a histologickým vyšetrením odobratého materiálu. Konizácia sa vykonáva pri nejednoznačnom náleze z biopsií alebo pri podozrení na nádor endocervixu. Pri klinicky zjavnom tumore je potrebné diagnózu potvrdiť excíziou z nádorového ložiska a jej histologickým vyšetrením [1].

WHO klasifikácia z r. 2003 rozlišuje 3 kategórie epitelových nádorov krčka maternice – skvamocelulárne, glandulárne (adenokarcinómy) a iné epitelové nádory vrátane adenoskvamózneho karcinómu, neuroendokrinných nádorov a nediferencovaného karcinómu [7].

Skvamocelulárny karcinóm predstavuje asi 70–80% cervikálnych karcinómov, najčastejšie vzniká v transformačnej zóne sliznice. V takmer 100% prípadov je prítomná infekcia HPV. Vzniká z prekurzorových lézií – ťažká dysplázia a skvamocelulárny karcinóm in situ.

Adenokarcinóm predstavuje v súčasnosti 10–15% karcinómov cervixu, jeho incidencia stúpa. Najčastejším podtypom je endocervikálny variant mucinózneho adenokarcinómu, jeho prekurzorom je adenokarcinóm in situ, ktorý vzniká následkom infekcie HPV (väčšinou typ HPV-18), najčastejšie v blízkosti transformačnej zóny. Pre mikroinvazívny adenokarcinóm sú typické zmeny normálnej architektúry endocervikálnych žliazok.

Neuroendokrinné nádory (karcinoid, veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm, malobunkový karcinóm) sú charakterizované tvorbou neurosekrečných produktov, ktoré možno dokázať imunohistochemickým vyšetrením. Malobunkový karcinóm je najčastejším typom, jeho typickými črtami sú aneuploidita a silná asociácia s infekciou HPV-18.

URČENIE ŠTÁDIA OCHORENIA

Na určenie klinického štádia cervikálneho karcinómu sa najčastejšie používa systém FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) [8], ktorý je uvedený v tabuľke 1. Jeho základom je palpačné gynekologické vyšetrenie, ktorým sa určí veľkosť tumoru a prerastanie do vaginy a parametrií a fixácia k panvovej stene, ďalšie zobrazovacie vyšetrenia sú potrebné na zistenie prerastania do močového mechúra či rekta a prítomnosti vzdialených metastáz – RTG alebo CT hrudníka, CT brucha a malej panvy, MR malej panvy. Pomocou PET je možné s vysokou senzitivitou a špecificitou zistiť metastatické postihnutie makroskopicky nezväčšených lymfatických uzín (LU) a prítomnosť vzdialených metastáz [9]. U všetkých pacientok sa vykonáva vyšetrenie krvného obrazu, renálnych a hepatálnych funkcií, chemické vyšetrenie moču, stanovenie onkomarkerov SCCA (u skvamocelulárneho karcinómu) a CA125 (u adenokarcinómu).

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Objem nádoru a rozsah šírenia ochorenia determinujú klinické štádium ochorenia, ktoré je hlavným prognostickým faktorom. V tabuľke 2 je uvedené 5-ročné prežívanie pacientok v jednotlivých klinických štádiách podľa FIGO klasifikácie [1]. Veľkosť primárneho tumoru, hĺbka invázie cervikálnej strómy a infiltrácia parametrií korelujú s incidenciou metastatického postihnutia regionálnych LU. Lymfovaskulárna invázia (LVI), histologický typ nádoru, stupeň diferenciácie a stav resekčných okrajov sú ďalšími prognostickými faktormi vo včasných štádiách ochorenia. Signifikantne horšie je prežívanie pacientok s včasným adenokarcinómom cervixu v porovnaní so skvamocelulárnym karcinómom, a to v dôsledku vyššej incidencie vzdialených metastáz. Postihnutie LU a počet postihnutých LU je najvýznamnejším negatívnym prognostickým faktorom. Vo včasných štádiách ochorenia dlhodobo prežíva o 50% menej pacientok, ak majú postihnuté panvové LU. U pacientok s pokročilým ochorením je prognosticky významné šírenie do paraaortálnych LU, anémia, pridružené ochorenia [1,9].

LIEČBA

O liečebnom postupe pri novozistenom zhubnom nádore krčka maternice rozhoduje multidisciplinárny tím špecialistov (onkogynekológ, chirurg, rádioterapeut, klinický onkológ, rádiodiagnostik a ďalší). Pri výbere liečby zohľadňujú veľkosť primárneho tumoru a rozsah ochorenia (FIGO štádium), prognostické faktory, celkový stav pacientky (pridružené ochorenia) a u mladých pacientok tiež želanie zachovania fertility.

Chirurgická liečba

Konizácia sa vykonáva v štádiu IA1 a IA2, umožňuje zachovanie fertility.

Jednoduchá hysterektómia je alternatívou konizácie v štádiu IA1.

Radikálna hysterektómia s panvovou lymfadenektómiou je indikovaná v štádiu IA2 ak je prítomná LVI, v štádiu IB1 a IIA.

Trachelektómia – operácia zachovávajúca fertilitu - sa zvažuje u mladých pacientok s ochorením v štádiu IA2 a IB1 s dobrými prognostickými faktormi, ktoré si želajú zachovanie fertility.

V pokročilých štádiách cervikálnych karcinómov sa vykonávajú rôzne typy paliatívnych operácií - **panvové exenterácie** pri centrálnej recidíve v panve, **metastazektómie** pri solitárnych či málopočetných metastázach v pľúcach či iných orgánoch, paliatívne **nefrostómie** pri pokročilých stavoch s obštrukciou močových ciest, kolostómie pri ileóznych stavoch a ďalšie.

Rádioterapia

Externá rádioterapia na oblasť malej panvy je indikovaná ako pooperačná liečba u včasných štádií pri prítomnosti negatívnych

prognostických faktorov. V štádiu IB1 a IIA1 je alternatívou chirurgickej liečby s rovnakou účinnosťou, ale s rozdielnym toxickým profilom.

Externá rádioterapia na oblasť malej panvy so súčasným podávaním chemoterapie – tzv. **konkomitantná chemorádioterapia** je štandardnou liečbou v štádiách IB2–IVA. V porovnaní so samotnou rádioterapiou zlepšuje lokálnu kontrolu ochorenia, znižuje riziko vzniku vzdialených metastáz a predlžuje celkové prežívanie. Ako adjuvantná liečba je chemorádioterapia indikovaná po operácii u pacientok v štádiu IA2, IB1 a IIA s prítomnými rizikovými faktormi (LVI, stupeň diferenciácie G3, pozitívne resekčné okraje, postihnutie viacerých LU). Najčastejšie sa používa podávanie malých dávok cisplatiny jedenkrát týždenne počas rádioterapie. Pridanie konkomitantnej chemoterapie k rádioterapii jednoznačne zvýši počet a intenzitu akútnych nežiaducich účinkov liečby - najmä hematologických a gastrointestinálnych. Pre úspešné zvládnutie akútnej toxicity je potrebné pravidelné monitorovanie hematologických parametrov, hladín elektrolytov, bilancie tekutín, stavu výživy a sociálna podpora. Konkomitantná chemoterapia však nezvyšuje riziko neskorých následkov rádioterapie.

Brachyterapia ako samostatná liečba sa používa v štádiu IA2, ak je kontraindikovaná chirurgická liečba.

Rádioterapia sa používa aj v ďalších paliatívnych indikáciách – napr. ako analgetická liečba kostných metastáz, liečba mozgových metastáz, liečba recidívy v panve bez predchádzajúcej rádioterapie.

Chemoterapia

Kombinovaná chemoterapia na báze cisplatiny sa používa ako **paliatívna liečba** metastatického alebo rekurentného cervikálneho karcinómu. Cieľom jej podávania je zmierniť symptómy ochorenia a zlepšiť kvalitu života pacientok [9]. Kombinované liečebné režimy obsahujú najčastejšie topotekan, paklitaxel, gemcitabin, vinorelbin, ifosfamid. Efektivita týchto režimov sa výrazne nelíši, každé z uvedených cytostatík má však svoj špecifický toxický profil, podľa ktorého sa rozhodujeme pri výbere liečby. Podávanie chemoterapie je sprevádzané vznikom nežiaducich účinkov, ktoré musíme starostlivo sledovať a liečiť, aby neohrozili život pacientky, výrazne nezhoršili kvalitu jej života, a tiež aby nezabránili ďalšiemu podávaniu chemoterapie. Najčastejšie sa stretávame s hematologickou toxicitou (anémia, leukopénia, trombocytopénia), gastrointestinálnou toxicitou (nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, nechutenstvo), neurotoxicitou (parestézie), nefrotoxicitou.

Neoadjuvantná chemoterapia sa niekedy podáva pred definitívnou chirurgickou liečbou v štádiách IB2–IIA s „bulky" nádorom alebo pred definitívnou chemorádioterapiou, jej cieľom je zmenšenie primárneho tumoru a v prípade operácie dosiahnutie radikálnej operability [9].

PREVENCIA

Vzniku invazívneho karcinómu krčka maternice možno vo veľkej miere predchádzať. Primárna prevencia spočíva v tom, že zabránime vzniku infekcie onkogénnymi typmi HPV. Najspoľahlivejší spôsob zabránenia infekcie ľudskými papilomavírusmi je vyhnúť sa kožnému kontaktu v orálnej, análnej a genitálnej oblasti. U sexuálne aktívnych ľudí je najlepšou stratégiou prevencie HPV infekcie dlhodobý monogamný vzťah s neinfikovaným partnerom. Používanie kondómov nezabezpečuje spoľahlivú ochranu pred šírením HPV. Najnovšou metódou primárnej prevencie je očkovanie proti HPV. Sekundárna prevencia sa realizuje prostredníctvom cytologického skríningu, ktorý umožňuje včas zachytiť a liečiť prekancerózy a včasné karcinómy krčka maternice.

Očkovanie proti HPV

V súčasnosti sú k dispozícii dva typy profylaktických vakcín proti HPV:

Bivalentná vakcína (Cervarix) v randomizovaných štúdiách zabránila vzniku 91,6% infekcií HPV a u 100% pacientok zabránila perzistencii infekcie. Je určená pre dievčatá a ženy od 9 rokov na prevenciu premalígnych cervikálnych lézií a karcinómu krčka maternice, ktoré príčinne súvisia s onkogénnymi typmi HPV-16 a -18. Jej účinok trvá minimálne 8 rokov, nie sú správy o výskyte závažných nežiaducich účinkov [10,11].

Kvadrivalentná vakcína (Silgard) znížila incidenciu infekcie vírusom HPV-6, -11, -16 alebo -18 o 90% v porovnaní s pacientkami liečenými placebom, v druhej štúdii táto vakcína zabránila vzniku cervikálnych prekanceróz a neinvazívnych cervikálnych karcinómov u 99% pacientok. Je určená na použitie od veku 9 rokov na prevenciu premalígnych genitálnych lézií (cervikálnych, vulválnych a vaginálnych) a cervikálneho karcinómu príčinne súvisiacich s určitými onkogénnymi typmi HPV a na prevenciu bradavíc genitálu (condylomata acuminata) príčinne súvisiacich so špecifickými typmi HPV. Protilátková odpoveď trvá 5–9,5 roka. Vakcína je bezpečná, ale hlásený bol výskyt synkop a venóznych trombotických príhod [10,12].

Obe vakcíny majú najvyššiu účinnosť, ak sa podajú dievčatám či mladým ženám pred začiatkom pohlavného života. V SR sú kategorizované na podanie dievčatám vo veku 13 rokov, podávajú sa v 3 dávkach, liečbu indikuje pediater, pacientka si hradí 89–92% ceny vakcíny [13].

Očkovanie proti HPV-16 a HPV-18 by malo zabrániť vzniku 70% prípadov cervikálneho karcinómu, a okrem toho obe vakcíny poskytujú skríženú ochranu proti ďalším typom HPV spôsobujúcim cervikálny karcinóm (napr. HPV-31 a HPV-45). Aj napriek tomu sú očkované ženy vystavené riziku karcinómu krčku maternice spôsobeného zriedkavejšími onkogénnymi typmi HPV, a preto by mali naďalej pokračovať v cytologickom skríningu [10].

Cytologický skríning karcinómu krčka maternice

Dobre organizovaný skríning pomocou cytologického vyšetrenia buniek získaných zo steru povrchu krčka maternice a z jeho kanála – buď klasický Pap test alebo cytologické vyšetrenie v tekutom médiu (LBC – liqiud based cytology) – dokázal v niektorých vyspelých krajinách výrazne znížiť incidenciu a mortalitu na skvamocelulárny karcinóm krčka maternice a zvýšiť počet vyliečených pacientok s diagnostikovaným cervikálnym karcinómom [14]. Jednotlivé krajiny majú vypracované svoje skríningové programy, ktoré sa líšia vekom začatia skríningu a jeho ukončenia a intervalom vykonávania cytologického vyšetrenia. Existujú taktiež štandardné postupy skríningu cervikálneho karcinómu (napr. NCCN guidelines), kde sú podrobne uvedené odporúčania vyšetrovacích metód, začiatku a frekvencie skríningu a tiež manažment abnormálnych cytologických nálezov vrátane indikácie kolposkopie a vyšetrenia HPV-DNA [10].

Zásady skríningu cervikálneho karcinómu v SR sú určené zákonom č.661 z roku 2007, v ktorom sa uvádza, že skríning rakoviny krčka maternice je zameraný na aktívne a organizované vyhľadávanie ra-

koviny krčka maternice. Má sa vykonávať u žien vo veku 23–64 rokov, prvé dva odbery cytológie sa majú vykonať v ročnom intervale, v prípade ich negativity pokračovať v 3-ročnom intervale do veku 64 rokov. Skríning sa vo veku 64 rokov ukončí, ak budú posledné 3 cytologické nálezy negatívne [15].

ZÁVER

Vďaka dobre organizovaným skríningovým programom vo viacerých vyspelých krajinách incidencia a mortalita na karcinóm krčka maternice počas posledných 50 rokov výrazne klesla. Avšak cervikálny karcinóm zostáva podstatnou príčinou úmrtia na nádorové ochorenia u žien v rozvojových a tiež mnohých vyspelých krajinách, keďže aj v rozvinutých krajinách je časť žien, ktoré sa nezúčastňujú skríningu a ochorenie sa u nich diagnostikuje v pokročilom štádiu. Cervikálny karcinóm vo včasnom štádiu je u väčšiny pacientok vyliečiteľný operáciou alebo rádioterapiou. Pravdepodobnosť vyliečenia je výrazne nižšia v pokročilých štádiách. Vakcíny proti najčastejším onkogénnym typom HPV majú potenciál znížiť riziko vzniku cervikálneho karcinómu až o 70%. Dôležitou úlohou gynekológov a najmä lekárov prvého kontaktu je edukovať pacientky od mladého veku o spôsoboch primárnej prevencie cervikálneho karcinómu vrátane očkovania a o význame pravidelnej účasti na jeho skríningu.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Chi DS, Perez CA, Kavanagh J. Cervical cancer. In: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 11th ed. Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, eds. Norwalk, CT: UBM Medica; 2008: 465–496.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 02/04/2013.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, in press. Available from: http://eco.iarc.fr/EUCAN
4. Ondrusova M, Zubor P, Ondrus D. Time trends in cervical cancer epidemiology in the Slovak Republic: reflection on the non-implementation of screening with international comparisons. Neoplasma 59, 2, 2012: 121–128.
5. Randall ME, Michael H, Ver Morken J, Stehman F. Uterine Cervix, v Hoskins WJ, Perez CA, Young RC et al.: Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, vs.743–822.
6. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Carcinoma of the Cervix, v DeVita VT, Hellman S, Rosemberg SA: Cancer, Principles and Practice of Oncology, 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, s.1295–1320.
7. Ondriaš F. Patológia cervixu maternice, EURODOS, Bratislava, 2005, s.107–147.
8. Féderation Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO Committee on Gynecology Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009; 105: 103–104.
9. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23, 2012 (Supplement 7): vii27–vii32. Available from: http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii27.full
10. NCCN Guidelines. Cevical Cancer Screening. Version 2.2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical_screening.pdf
11. Cervarix. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
12. Silgard. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné na: http://www.emea.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf
13. Ministerstvo zdravotníctva SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2013–30.4.2013. Dostupné na: http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201304
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516–542.
15. Zákon NR SR č. 661/2007 Z.z. Dostupné na: www.epis.sk/getdoc/528abc81-e345.../P_Zakon_661_2007.aspx

TABUĽKA Č. 1: FIGO klasifikácia cervikálneho karcinómu [8]

ŠTÁDIUM			DEFINÍCIA
0			Karcinóm in situ (preinvazívny karcinóm)
I			Nádor ohraničený na uterus
	IA		Invazívny karcinóm zistený iba mikroskopicky
		IA1	Invázia strómy do hlbky ≤ 3 mm a horizontálne šírenie ≤ 7 mm
		IA2	Invázia strómy do hlbky > 3 a ≤ 5 mm a horizontálne šírenie ≤ 7 mm
	IB		Klinicky viditeľný nádor ohraničený na cervix alebo mikroskopický nádor väčší než IA2
		IB1	Klinicky viditeľný nádor ≤ 4 cm v najväčšom rozmere
		IB2	Klinicky viditeľný nádor > 4 cm v najväčšom rozmere
II			Nádor šíriaci sa mimo uterus, ale nie až k panvovej stene alebo do distálnej 1/3 pošvy
	IIA		Nádor šíriaci na pošvové klenby, ale bez invázie parametrií
		IIA1	Klinicky viditeľný nádor ≤ 4 cm v najväčšom rozmere
		IIA2	Klinicky viditeľný nádor > 4 cm v najväčšom rozmere
	IIB		Nádor šíriaci sa do parametrií, ale nie až k panvovej stene
III			Nádor šíriaci sa k panvovej stene a/alebo do distálnej 1/3 pošvy a/alebo spôsobujúci hydronefrózu alebo afunkciu obličky
	IIIA		Nádor šíriaci sa do distálnej 1/3 pošvy, ale bez šírenia k panvovej stene
	IIIB		Nádor šíriaci sa k panvovej stene alebo spôsobujúci hydronefrózu alebo afunkciu obličky
IV			Nádor šíriaci sa mimo panvu alebo prerastajúci do sliznice močového mechúra alebo rekta
	IVA		Nádor šíriaci sa do sliznice močového mechúra alebo rekta a/alebo šíriaci sa mimo malú panvu
	IVB		Vzdialené metastázy

TABUĽKA Č. 2: 5-ročné prežívanie jednotlivých klinických štádií cervikálneho karcinómu [1]

ŠTÁDIUM FIGO	5-ročné prežívanie
IA	95–100%
IB	75–90% ak pozit.LU, klesá na 50%
IIB	35–65%
IIIB	28–35%
IVA	10–15%
IVB	menej ako 5%

HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM

MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD, MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová, MUDr. Janka Badinková, MUDr. Eva Pritzová [2]
HEGITO – Hepatologické gastroneterologické
a transplantačné oddelenie II. Internej kliniky SZU,
prednosta MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD
[2]Onkologická klinika SZU,
prednosta MUDr. Vladimír Malec, PhD
FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

Súhrn:
Tam, kde bol hepatocelulárnemu karcinómu (HCC) pripísaný náležitý význam, obvykle kvôli jeho endemickému výskytu, došlo postupne k poklesu incidencie. Naproti tomu v Európe incidencia prevažne stúpa, najprudšie spomedzi všetkých malignít; sú indície, že aj na Slovensku. Priemerné prežívanie je jeden rok, no ak sa použije niektorá z moderných liečebných modalít, hlavne tzv. kuratívnych, môže presiahnuť 5 rokov; podmienkou je včasná diagnostika v kohortách s rizikovými faktormi HCC. Hlavným rizikovým faktorom je cirhóza pečene, hlavnou metódou včasnej diagnostiky surveillance: ultrasonografické vyšetrovanie v polročných intervaloch. Barcelonský systém prognostickej klasifikácie a alokácie liečby (BCLC) je po včasnej diagnostike najmocnejším nástrojom na zlepšovanie prognózy pacientov s HCC.
Kľúčové slová: Hepatocelulárny karcinóm–surveillance HCC–BCLC systém prognostickej klasifikácie

Summary:
In endemic areas, where hepatocellular carcinoma (HCC) has gained adequate attention, incidence has declined gradually. In most of Europe, on the other hand, incidence has increased – most steeply of all the malignancies; there are some data to suggest that this is the case also in Slovakia. Median survival is one year but can exceed 5 years if curative therapy is used; this is only possible under one condition – early diagnosis in cohorts with risk factors for HCC. Main risk factor is liver cirrhosis, main method of early diagnosis is surveillance: abdominal ultrasound performed every 6 months. Barcelona Cliníc system for prognostic classiffication and treatment allocation (BCLC) is besides surveillance the second most powerfull means to improve prognosis of pateints with HCC.
Key words: Hepatocellular carcinoma–surveillance of HCC–BCLC system for prognostic classiffication.

1. ÚVOD

Prípad zhubného nádoru pečene bol na stolôžkovom internom oddelení s gastroenterologickou tradíciou v krajskej nemocnici zriedkavou a smutnou udalosťou. Tradícia a zriedkavosť sú zástupné ukazovatele (surrogate markers) pre nízku incidenciu, ostatné sa týka terapeutického nihilizmu a prognózy: účinná liečba nebola k dispozícii a pacient zanedlho umrel. Kdekoľvek na svete - zdôraznil Jordi Bruix, prvý prvý autor amerických Odporúčaní pre liečbu hepatocelulárneho karcinómu (HCC) z Európy, keď ohlasoval koniec tejto éry, trvajúcej takmer celé 20.storočie [20].

V súčasnosti je mnohé inak: incidencia HCC stúpla natoľko, že na tom istom oddelení niet vizity bez pacienta s týmto ochorením a lekár už neuplatňuje len umenie oznámiť neblahú správu, ale v rámci multidisciplinárneho konzília spolurozhoduje o tom, ktoré z relatívne širokej škály liečebných opatrení je pre pacienta najvhodnejšie – personalizovaná medicína v praxi [Graf č.1) (108]. Otázkou je, čo k tejto zmene viedlo: Quem auctor intendit.

Desaťročia pretrvávajúce povedomie o HCC ako o zriedkavej malignite s nevyhnutne infaustnou prognózou, podporované stabilnými údajmi o incidencii, ktorá je rovnaká ako mortalita (pomer incidencia-úmrtnosť, tzv. case-fatality ratio = 0,97), sa postupne mení [14,15,24]: HCC je malignita s najrýchlejšie rastúcou incidenciou a včasná diagnostika môže sprostredkovať liečbu, predlžujúcu život. Okrem včasnej diagnostiky sa na zlepšovaní prognózy rozhodujúcou mierou podieľajú ii) prognostická stratifikácia pacientov (BCLC, vide infra), iii) štandardizácia alokácie liečby podľa prognostickej stratifikácie (dtto), iv) nové lieky, a ich energiou sčasti živená nová vlna záujmu o v) výskum HCC [22,64,68,69,70].

Nadšenie z mimoriadneho pokroku je umierňované (a výskum stimulovaný) rastúcou incidenciou, nedostatočnou aplikáciou surveillance a liečebných modalít, a rekurenciou HCC u troch zo štyroch pacientov po resekcii, alebo ablácii. Ak pri zrode epochálneho zvratu v manažmente HCC stáli na prelome tisícročí odbory epidemiológia, hepatológia, onkológia, chirurgia, diagnostická a intervenčná rádiológia a histopatológia, pri ďalšom „posune doľava", t. j. k včasnejšej diagnostike a k prevencii, by mala zohrať kľúčovú úlohu sféra primárneho kontaktu.

2. EPIDEMIOLÓGIA HCC

2.1. **Incidencia** sa delí do piatich úrovní: <2,5 (na 100 000 obyvateľov), 2,5–4,9, 5–9,9, 10–19,9, >19,9. Krajiny do troch kategórií: s nízkou, strednou a vysokou incidenciou. Európa, s výnimkou krajín v okolí Stredozemného mora, patrí medzi krajiny s nízkou incidenciou, Slovensko do tretej úrovne [13,14]. Podľa údajov z ostatného vydania GLOBOCAN je na Slovensku ročne hlásených okolo 200 nových prípadov HCC a približne toľko úmrtí [48].

Pohľad na epidemiológiu HCC má dva uhly. Prvý je globálny - vypovedá o celosvetovej incidencii, prevalencii, mortalite a o ich vývoji v čase (v anglosaskej literatúre sa o ňom hovorí ako o tzv. veľkom obraze - The Big Picture) [36,37]. Jeho poznanie je dôležité, ako vzťažná sústava pre koreláciu s údajmi na Slovensku má však obmedzený význam spočíva predovšetkým v inšpirácii z klesajúcej incidencie HCC v krajinách s najvyšším výskytom. Zhruba 80% všetkých prípadov HCC sa vyskytuje v Ázii a centrálnej Afrike, 50% v Číne samotnej [14,15,78].

Pre potreby zasadenia epidemiologických zistení do slovenského rámca, pre porovnávanie výsledkov výskumu, odhadovanie trendov a plánovanie zásahov, je užitočnejšie použiť údaje z tzv. malého obrazu HCC - zo „Západu" (The Small Picture, HCC in the West) [48,54,81,125]. Napriek neúplnej korelácii medzi údajmi z registrov a skutočnosťou je zrejmé, že **HCC je v západných krajinách včetne Slovenska karcinóm s najväčším nárastom incidencie** (Graf č.1, Graf č.2) [36,58,86,87,88,110]. Predpokladá sa, že za prudký nárast incidencie HCC zodpovedá hlavne tzv. tsunami-efekt prevalencie v kohorte pacientov s hepatitídou C, epidémia alkoholovej a nealkoholovej tukovej choroby pečene a pravdepodobne pokroky v starostlivosti o pacientov s cirhózou pečene s následnými vyšším vekom a dlhším časom na vznik HCC [99].

2.2. Rizikové faktory HCC. Ich poznanie je takým mocným nástrojom na prevenciu a včasnú diagnostiku, že by malo byť jednou z priorít národného výskumu [101,120].

Možno ich rozdeliť na:

ŠPECIFICKÉ

tie, ktoré sú patogenetickým substrátom chronickej choroby pečene

- ❑ infekcia vírusom hepatitídy B [85],
- ❑ hepatitída C v štádiu fibrózy pečene [3,4],
- ❑ alkoholová choroba pečene v štádiu cirhózy pečene (Ci),
- ❑ nealkoholová tuková choroba pečene (NonAlcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) v štádiu Ci, podľa posledných výskumov aj v menej pokročilých štádiách,
- ❑ hereditárna hemochromatóza v štádiu Ci,
- ❑ iné,

tie, ktoré sú patogenetickým substrátom pre samotný HCC

rodinná anamnéza HCC [50],

- ❑ určité genetické polymorfizmy (hlavne pre tumor-suprimujúci gén TP53 a beta-katenín CTNNB1) [39,80],
- ❑ cirhóza pečene je najsilnejší rizikový faktor HCC, vyskytuje sa v 90% prípadov HCC (Graf č.3, Graf č.4). V tomto štádiu chronického ochorenia pečene sa patogenetická kaskáda akcentuje, alebo kvalitatívne mení bez ohľadu na etiológiu [8,113,119]. Navzdory vŕšiacim sa dôkazom o HCC bez Ci (aj pri iných chorobách, ako je hepatitída B – napríklad pri hepatitíde C a NAFLD), sa vzťah medzi stupňom fibrózy a kancerogenézou považuje za hlavný patogenetický mechanizmus vzniku HCC. U všetkých pacientov s Ci je zvýšené riziko vzniku HCC a preto by mali byť zaradení do programu surveillance [115,116,117].

NEŠPECIFICKÉ (Tab č.1)

- ❑ Vek je silný rizikový faktor HCC. Na Západe riziko začína stúpať okolo 45., prudko sa zvyšuje po 65. roku(r) života. Ženy sú pri diagnóze HCC v priemere o 5r staršie, ako muži. Na Slovensku (SK) je priemerný vek pacientov 62r (21–90)1 [36,37] (Graf č.5),
- ❑ Rod. Muži majú HCC častejšie, ako ženy v pomere odlišnom

poznamka

Ak nie je uvedené inak, SK údaje sú čerpané z analýzy kohorty 114 pacientov s HCC z banskobystrického regiónu [1]

Mnohé rizikové faktory sú terčom preventívnych opatrení, ktoré znižujú riziko HCC: protivírusová liečba hepatitídy B a C, liečba obezity a DM2 (statíny a metformínom sa uvádzajú ako chemoprevencia HCC), boj s fajčením a pod.[36,37].

INZERCIA

BAYER 150 Years Science For A Better Life

Nexavar® je jediná systémová liečba,
ktorá preukázala štatisticky významný benefit
v celkovom prežívaní u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom[1]

Referencie: 1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-390.

Názov lieku: Nexavar 200 mg filmom obalené tablety. **Zloženie lieku:** Tableta obsahuje 200 mg sorafenibu (ako tozylát). **Liková forma:** Filmom obalená tableta. **Terapeutické indikácie:** 1. Liečba hepatocelulárneho karcinómu. 2. Liečba pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba založená na interferóne alfa alebo interleukíne-2 alebo sa považujú za nevhodných pre takúto liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka u dospelých je 400 mg (dve tablety po 200 mg) dvakrát denne (zodpovedá celkovej dennej dávke 800 mg). **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Vyrážka a kožná reakcia ruka-noha podľa kritérií CTC zvyčajne stupňa 1 a 2. Zvýšený výskyt arteriálnej hypertenzie (zvyčajne mierna až stredne závažná, prejavovala sa v rannom štádiu liečby a ustúpila po vykonaní bežnej antihypertenznej liečby). Zvýšené riziko krvácania. Zvýšený výskyt srdcovej ischémie/infarktu. U pacientov, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie QTc treba používať sorafenib s opatrnosťou. Ak sa liek používa u týchto pacientov, treba zvážiť pravidelný monitoring (vyhodnotenie elektrokardiogramu a elektrolytov). Gastrointestinálna perforácia sa vyskytla u menej ako 1% pacientov, liečbu sorafenibom treba prerušiť. U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene sa môže zvýšiť koncentrácie sorafenibu, hlásili sa prípady zlyhania obličiek. U niektorých pacientov užívajúcich warfarín počas liečby Nexavarom sa hlásili zriedkavé prípady krvácania alebo zvýšenia INR, takto liečení pacienti musia byť monitorovaní. Má sa zvážiť dočasné prerušenie a/alebo úprava dávky, príp. ukončenie liečby s, v závislosti od závažnosti pozorovaných nežiaducich reakcií. Nevykonali sa žiadne formálne štúdie o účinku sorafenibu na hojenie rán. U pacientov podrobujúcich sa veľkým chirurgickým výkonom sa odporúča dočasné prerušenie liečby. Skúsenosti s používaním Nexavaru u starších pacientov sú obmedzené. Vysoko rizikoví pacienti, podľa prognostickej skupiny MSKCC, neboli zahrnutí do tretej fázy klinického skúšania pri karcinóme z renálnych buniek a u týchto pacientov sa nehodnotil pomer prospechu k riziku liečby. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Nexavaru so zložkami, ktoré sa metabolizujú/vylučujú prevažne prostredníctvom UGT1A1 (napr. irinotekan) alebo UGT1A9 dráhami. Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s docetaxelom. Pred začatím liečebnej kúry antibiotikami sa má zvážiť riziko znížených plazmatických koncentrácií sorafenibu. Vyššia mortalita respiračného zlyhania, hemoragických a infekčných nežiaducich udalostí) sa pozorovala u pacientov so skvamóznym bunkovým karcinómom pľúc, ktorí boli liečení sorafenibom v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. **Nežiaduce účinky:** *Veľmi časté:* lymfopénia, hypofosfatémia, hemorágia hypertenzia, hnačka, nauzea, vracanie, vyrážka, alopécia, syndróm ruka-noha, erytém, pruritus, únava, bolesť, zvýšená amyláza a lipáza. *Časté:* leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopénia, anorexia, hypokalciémia, hypokaliémia, depresia, periférna senzorická neuropatia, tinitus, kongestívne zlyhanie srdca, ischémia myokardu a infarkt myokardu, chrapot, zápcha, stomatidída, dyspepsia, dysfágia, suchá koža, exfoliatívna dermatitída, akné, deskvamácia kože, artralgia, myalgia, zlyhanie obličiek, proteinúria erektilná dysfunkcia, asténia, horúčka, ochorenie podobné chrípke, znížená telesná hmotnosť, prechodné zníženie transaminiáz. *Menej časté:* folikulitída, infekcia, reakcie precitlivenosti hypo/hyper-tyreoidizmus, hyponatrémia, dehydratácia, reverzibilná posteriórna leukoencefalopatia, hypertenzná kríza, výtok z nosa, udalosti podobné intersticiálnemu ochoreniu pľúc, ochorenie gastroezofagálneho refluxu, pankreatitída, gastritída, gastrointestinálne perforácie, zvýšený bilirubín a žltačka,chloecytitída, cholangitída, ekzém, erythema multiforme, keratoakantóm / skvamózny bunkový karcinóm kože, gynekomastia, prechodné zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, abnormálny INR, abnormálna hladina protrombínu. *Zriedkavé:* angioedém, anafylaktická reakcia, predĺženie intervalu QT, liekom indukovaná hepatitída, radiáciou vyvolaná dermatitída, Stevensov -Johnsonov syndróm, leukocytoklas-tická vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, rabdomyolýza, nefrotický syndróm. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Bayer Pharma AG, Berlín, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/1/06/342/001. **Dátum revízie:** 02/2013. **Dátum revízie materiálu:** 04/2013. Pred predpísaním lieku sa podrobne oboznámte so Súhrnom charakteristických vlastností lieku. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hradený z verejného zdravotného poistenia.

Bayer, spol. s r.o., Digital Park II, Einsteinova 25, 851 01 Bratislava, Slovakia, Tel: +421 2 592 13 930, http://www.bayer.sk

L.SK.12.2012.0627

podľa regiónu (2:1–4:1, SK 2:1) [36,37],

- Etnicita. Nie je isté, či je univerzálnym nezávislým rizikovým faktorom. Rozdiely v prevalencii medzi krajinami a svetadielmi môžu mať iný, než etnický pôvod. Na Slovensku sa jedná o rizikový faktor neveľkého významu,
- Obezita a diabetes mellitus typu 2 (DM2) sú na Západe veľmi silné rizikové faktory HCC: zvyšujú riziko HCC 2–5 násobne a mali by byť hlavným cieľom preventívnych opatrení [23,35](Graf č.6),
- fajčenie nemá zatiaľ koeficient rizika presne kvantifikovaný, jednoznačným sa zdá, že riziko je vyššie u žien, ako u mužov [38],
- hormonálna antikoncepcia nie je zatiaľ ako rizikový faktor prijatá jednomyseľne; vzhľadom na jej ubikvitárne používanie na Západe sa však odporúča zohľadňovať ju v prípade prítomnosti iných rizikových faktorov [72].

ENVIROMENTÁLNE

- aflatoxín [93]
- zdroj pitnej vody a i.

Prostý výpočet rizikových faktorov nie je pre prax postačujúci, pretože zohrávajú v rôznych krajinách odlišne významnú úlohu - napr. okolo Stredozemného mora sú hlavnými rizikovými faktormi vírusové hepatitídy v spojení s fajčením, inde v Európe alkoholová a nealkoholová tuková choroba pečene v spojení s obezitou, fajčením a DM2 a pod. Na Slovensku sa v súbore 114 pacientov s HCC zistili ako hlavné špecifické rizikové faktory Ci (93%), alkoholová choroba pečene (44%) a hepatitída C (17%); nešpecifické sa zhodovali s európskym priemerom (Graf č.4) (1,108). Prototypom slovenského pacienta s rizikom HCC je v súčasnosti obézny muž, šesťdesiatnik, s Ci na podklade alkoholovej choroby alebo hepatitídy C; v blízkej budúcnosti bude potrebné zachytiť a kvantifikovať následky tsunami efektu hepatitídy C, NAFLD a inde v Európe zistený trend k nižšiemu veku pri diagnóze HCC (40–45 rokov).

Priemerná ročná pravdepodobnosť vzniku HCC u pacienta s Ci akejkoľvek etiológie je 1–7%; ak sú súčasne prítomné ďalšie rizikové faktory, stúpa až nad 30% [30,31].

3. PATOGENÉZA

Vznik HCC je viacstupňový proces, spúšťaný a propagovaný kolíziou rizikových faktorov s genetickou predispozíciou. Najznámejšie gény, ktorých mutácie predisponujú k HCC, sú tumor supresor TP53 (vyskytuje sa v 25–40% prípadov HCC) a katenín beta-CTNNB1 (25%)[44]. Výsledkom kolízie je narušenie niektorej zo signálnych ciest, ktoré súvisia s reguláciou prežívania buniek pečene. Niektoré signálne cesty sú známe a stali sa terčom modernej liečby HCC, známej pod eponymom cielená (targeted) liečba [122].

4. DIAGNOSTIKA HCC

Lekár má vyhľadať pacienta s HCC, a nie vice versa. Aj tak by mohlo znieť krédo včasnej diagnostiky, ktorého uplatnenie – za pomoci hlavne lekárov prvého kontaktu – by malo zmeniť prognóz u pacientov s HCC v miere najväčšej spomedzi všetkých medicínskych opatrení. Rozpoznanie HCC podľa klinického obrazu môže byť obdivuhodný klinický výkon, pacientovi však už veľmi nepomôže: prognóza quad vitam klinicky zjavného ochorenia je obvykle infaustná, pretože priemer ložiska je v takom prípade najmenej 6 cm a nezriedka 15 cm [27,28,54]. Podiel pacientov, ktorí sa do pozornosti lekárov dostanú kvôli klinickým prejavom HCC je preto určitým merítkom kvality zdravotnej starostlivosti a rozhoduje o prežívaní v kohorte krajiny. Hlavný zámer diagnostiky HCC je preto stanoviť diagnózu vo včasnom (asymptomatickom) štádiu. V už spomínanom súbore 114 prípadov HCC bolo len 23% zachytených v programe surveillance, čomu zodpovedal aj „posun doprava" v prognostickej klasifikácii BCLC a prognóza (Graf č.7, Graf č.8).

4.1. Klinická prezentácia, ktorá sa v učebniciach uvádza ako najčastejšia, je trias – tupá bolesť v pravom podrebrí, úbytok hmotnosti a hepatomegália [54]. V súčasnosti sa však za najčastejší vedúci prejav považuje dekompenzácia doteraz stabilizovanej Ci: ascites, ikterus, alebo varikózne krvácanie [28]. Zriedkavé prejavy HCC (< 1%) sú z paraneoplastického syndrómu: erytrocytóza, hypoglykémia, hyperklaciémia a endokrinné prejavy – hlavne gynekomastia a porucha funkcie štítnej žľazy.

3.1.Surveillance HCC (22)[2] je metódou voľby na včasnú diagnostiku HCC a hlavným nástrojom na globálne zlepšovanie prognózy. Má sa indikovať u všetkých pacientov s rizikom HCC, t.j.

- s cirhózou pečene
- s HBV infekciou
- s hepatitídou C v štádiu fibrózy.

Je definovaná ako pravidelné opakovanie skríningu; skríning ako jednorazové aplikovanie vyšetrovacej metodiky s cieľom zachytiť ochorenie vo včasnom, lepšie liečiteľnom štádiu [91,97,107]. Lekári prvého kontaktu majú cez podporu kvalitného fungovania programu surveillance v rukách mocný nástroj na ovplyvnenie prežívania pacientov s HCC.

Metodikou voľby na surveillance HCC je abdominálna ultrasonografia (USG), ktorá sa má vykonávať v polročných intervaloch; boli skúmané viaceré iné metodiky a iné intervaly, nepreukázali však vyššiu efektivitu pri akceptovateľných nákladoch [9,20,104,106,130]. V jedinej randomizovanej kontrolovanej štúdii (ktorá z etických dôvodov nebude replikovaná) viedla surveillance k zníženiu úmrtnosti o 37% (Graf č.9). Alfafetoproteín (AFP) sa na surveillance nemá používať, pretože navyšuje náklady bez významného zvýšenia jej efektivity [22].

Cieľom surveillance je zachytiť ložisko HCC o veľkosti do 3 cm (v ideálnom prípade do 2 cm), pretože len vtedy je možné použiť tzv. kuratívne liečebné metodiky a dosiahnuť priaznivé 5-ročné prežívanie [8]. Badinková a spol. skúmali v kohorte 376 pacientov s rizikom HCC regionálny program surveillance (priemerná doba sledovania 40 mesiacov) a zistili, že sa extrémne nadužíva AFP (85% pacientov), a že priemerná veľkosť zachytených ložísk je väčšia, než zodpovedá požiadavkám na surveillance (5,9 cm) [5]. Aj v znení Odporúčaní sa zdôrazňujú zvýšené nároky na kvalitu USG u pacientov s cirhózou pečene [22].

3.2. Ďalší diagnostický postup v prípade novozistenej ložiskovej lézie pečene

Ložisková lézia pečene sa môže zistiť v troch základných klinických situáciách: 1.) v programe surveillance HCC; 2.) pri USG vyšetrení pečene z inej indikácie (tzv. incidentalóm); 3.) pri vyšetrení pre klinické podozrenie na HCC. Veľkosť novozachytených ložísk

poznamka

Termín surveillance bol prebratý z literatúry bez prekladu, pretože 1.) je v nej používaný bez výnimky a 2.) na Konsenznej konferencii odborných spoločností Slovenska o HCC v roku 2012 nedošlo k zhode. Spomedzi prekladov bol najbližšie k prijatiu zložený termín „aktívne vyhľadávanie HCC".

v závislosti od týchto okolností narastá a je určujúca pre ďalší postup [22]:

- **Ložiská < 1 cm.** Hlavným opatrením je skrátenie intervalu do ďalšieho USG vyšetrenia na 3–4 mesiace. Po roku sledovania, v prípade, že nie je zaznamenaná progresia, sa interval predĺži opäť na 6 mesiacov. Drvivá väčšina ložísk nie sú HCC, k cielenej biopsii sa pristupuje zriedkavo;
- **Ložiská 1–2 cm.** Rozhodovací proces je tu najkomplexnejší, biopsia je potrebná často; malo by byť zvážené poukázanie pacienta do regionálneho centra so skúsenosťami v manažmente HCC. Na ďalšiu diagnostiku sa odporúča použiť dve zobrazovacie metodiky: 4-fázové kontrastné CT vyšetrenie a MR s použitím kontrastnej látky Primovist:
  - ak sú výsledky oboch vyšetrení v zhode, diagnóza HCC je stanovená a biopsia ložiska nie je mandatórna;
  - ak je medzi výsledkami diskprepancia, odporúča sa biopsia ložiska;
- **Ložiská > 2 cm.** Odporúča sa použitie jednej zobrazovacej metodiky z vyššie-uvedených, pričom druhá sa použije len v prípade neurčitosti výsledku prvej. Biopsia je na diagnózu HCC potrebná zriedkavo [100].

Je zrejmé, že diagnózu HCC je možné stanoviť vo väčšine prípadov bez biopsie ložiska; je dokonca možné pacienta bez histologickej diagnózy liečiť, čo je v onkologickej praxi celkom nová a výnimočná situácia [22,104]. Spôsobili ju vývoj zobrazovacích metodík a poznanie nedostatkov a úskalí biopsie pečene. Po úvodnom nadšení z neinvazívnej diagnostiky sa ukazujú čoraz nástojčivejšie argumenty pre indikáciu biopsie. Hlavným vodítkom pri rozhodovaní má byť predpokladaný prínos, ktorým disponuje konkrétne pracovisko histologickej diagnostiky HCC [51,52].

3.3. Prognostická stratifikácia pacientov s diagnostikovaným HCC podľa systému BCLC

Určenie prognózy predstavuje v modernom manažmente HCC kľúčový krok, ktorý je hlavnou zodpovednosťou multidisciplinárneho tímu [44]. Rôzne prognostické systémy vyhodnocovali podľa rôznych kritérií i)nádorové štádium, ii)stupeň poškodenia funkcie pečene a iii)symptómy vyvolané nádorom. Najlepšie premenné na ich posúdenie boli zvolené v tzv. BCLC systéme (Barcelona Clinic Liver Cancer) [43,64] (Graf č.10). Ich kombinácia umožila zatriedenie pacientov do kategórií označených A–D, s výrazne odlišnou prognózou. Najmenej polovica pacientov s HCC vo včasnom štádiu (A) prežije horizont 5 rokov, menej ako polovica v stredne pokročilom (B) a jeden z desiatich v pokročilom (C) 3 roky, pacienti s tzv. terminálnym HCC (D) sa dožívajú v priemere 3 mesiace [71]. Navyše sa v súčasnosti podľa BCLC klasifikácie určuje liečebný prístup; táto skutočnosť významnou mierou prispela ku globálnemu zjednoteniu liečebných protokolov, optimalizácii manažmentu a možnosti porovnávať výsledky medzi pracoviskami. BCLC klasifikácia sa preto považuje za conditio sine qua non moderného prístupu k HCC.

3.4. Diagnostika odpovede na liečbu je ďalším z pilierov moderného manažmentu HCC. Používajú sa rádiodiagnostické kritériá, najčastejšie systém mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [22,62]. Dôležité je ich použitie v štandardných intervaloch po liečebnej intervencii; výsledok je klasifikovateľný a určuje ďalší liečebný postup: i)úplná (complete) dpoveď; ii) čiastočná (partial); iii)stabilizácia ochorenia; iv)progresia ochorenia.

4. LIEČBA HCC

Liečebné prístupy je možné rozdeliť do troch kategórií: kuratívne, paliatívne a podporné.

4.1. Kuratívna liečba odstraňuje celý nádor a sprostredkuje remisiu s prežívaním najmenej 5 rokov u viac, ako polovice pacientov; podmienkou je včasná diagnostika (surveillance), pretože sa dá použiť len v BCLC štádiu A. Medzi kuratívne liečebné metodiky patria

a) chirurgická resekcia HCC,

b) transplantácia pečene (LTx) [45,55]

c) ablácie tumoru za pomoci energie (rádiofrekvenčná, RFA), alebo hmoty (perkutánna injekcia etanolu, PEI) [22,64,75,84,89,90,92,94,104,105](Graf č.10). Remisiu je možné dosiahnuť u väčšiny správne zaklasifikovaných pacientov, v miere recidív HCC sa však metodiky odlišujú – najmenej je zaznamenaných po LTx [55,84,89,92,94].

4.2. Jedným z najvýznamnejších prínosov BCLC klasifikácie je rozdelenie skupiny kuratívnymi metodikami neliečiteľného HCC na stredne pokročilý (B), pokročilý (C) a terminálny (D); dovtedy sa liečba pacientom z tejto heterogénnej kohorty alokovala živelne, čo znemožňovalo randomizáciu a porovnávanie výsledkov. **Paliatívne liečebné metodiky** sa za pomoci BCLC rozčlenili, vďaka čomu došlo k významnému zlepšeniu prežívania [Graf č.10]. U pacientov v štádiu BCLC B je liečbou voľby tzv. lokoregionálna liečba; má viacero variácií, je doménou intervenčnej rádiológie a zmenšuje tumor obliteráciou prívodných artérií – transarteriálna (chemo-) embolizácia (TA(C)E). Zriedkavejšie je v tomto štádiu možné použiť abláciu (tá istá metodika môže byť aj kuratívna, aj paliatívna, čo je ptorebné mať na pamäti tak pri indikácii, ako pri vyhodnocovaní výsledkov) [66,67,73,76]. Nádej sa vkladá do adjuvantnej liečby sorafenibom [63,70]. V štádiu BCLC C, donedávna neliečiteľnom, došlo azda k najvýznamnejšiemu pokroku zavedením tzv. cielenej (targeted) liečby; v súčasnosti je v praxi používaný multikinázový inhibítor sorafenib, ktorý blokuje viaceré patogenetické kaskády, spomenuté vyššie; vo vývoji sú mnohé ďalšie molekuly [22,104]. Sorafenib je moderné chemoterapeutikum s dostatočne priaznivým bezpečnostným profilom; práca s nežiadúcimi účinkami patrí do rúk skúseného onkológa, pretože pacienta môže ohroziť aj príliš včasné, aj príliš neskoré prerušenie liečby [Tab č.2] [63,70].

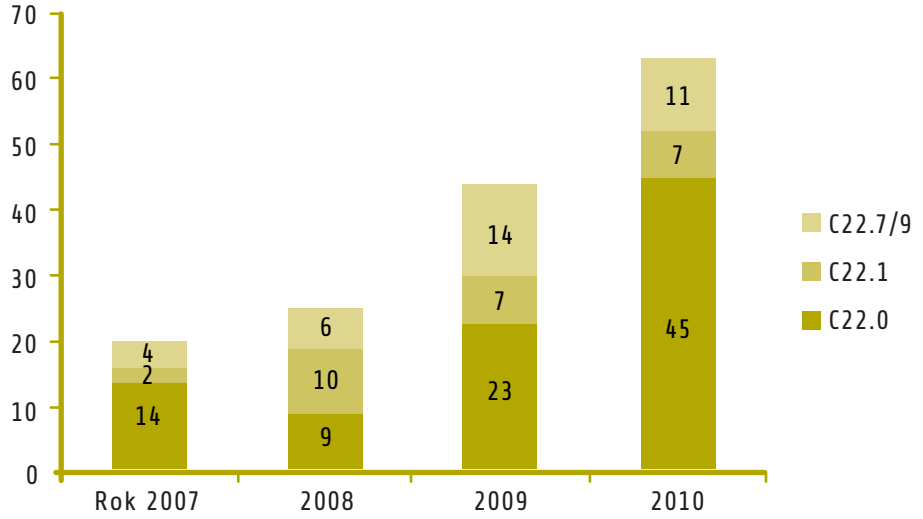
4.3. Podporná liečba (best of supportive care) je rezervovaná pre pacientov s terminálnym HCC – BCLC D. Uplatňuje sa tu znalosť umenia oznámiť neblahú správu, nevziať pacientovi všetku nádej a získať aj blízkych pre hlavné princípy paliatívnej liečby na konci života: uistenie sa o skutočných preferenciách pacienta, pokiaľ možno domáca (nie nemocničná) starostlivosť, zmierňovanie utrpenia, vedomosti o hraniciach výživy a hydratácie, neha a láskavosť (Generalist plus Specialist Palliative Care — Creating a More Sustainable Model) [112].

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

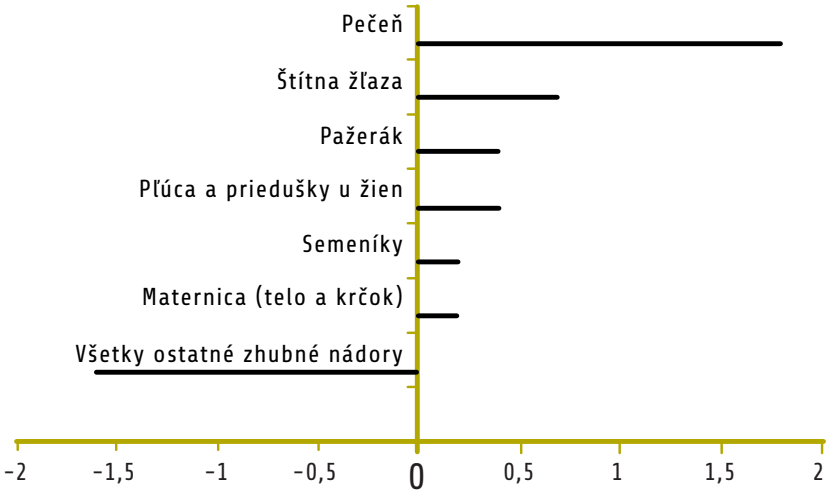
1. Adamcová-Selčanová S, Skladaný Ľ., Badinková J, at al. Hepatocelulárny karcinóm – analýza kohorty. Trendy Hepatol 2011; 3 (Suppl. 1): 26–27.
2. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. Sep 10 2006;24(26):4293–300.
3. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. Am J Gastroenterol. Mar 2003;98(3):679–90.
4. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology. Mar 2000;31(3):777–82.
5. Badinková J, Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, et al. Surveillance hepatocelulárneho karcinómu u pacientov z rizikovej kohorty. Trendy Hepatol 2012; 1: 36–40.
6. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg. Jan 1982;6(1):3–9.
7. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 1999;19(3):311–22.
8. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost--effectiveness analysis. Gut 2001;48:251–259.
9. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Hepatol 2003;39:1076–1084.
10. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al.Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity:the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:27–34.
11. Bolondi L, Gianstefani A. Management of liver cirrhosis and prognostic classification of hepatocellular carcinoma. Hot topics in oncology 2009; 5: 7–18
12. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La VC. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. Hepatology 2008; 48(1): 137–145
13. Bosetti C, Bianchi C, Negri E, et al. Estimates of the incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in Italy in 2002 and projectionsfor the years 2007 and 2012. Tumori 2009; 95(1): 23–27
14. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. Nov 2004;127(5 Suppl 1):S5–S16.
15. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. May 2005;9(2):191–211.
16. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al.Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee and the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Imageguided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. J Vasc Interv Radiol 2009;20:S377–S390.
17. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al.Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology 1998;27:1578–1583.
18. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al.EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001;35:421–430.
19. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:519–524
20. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208–1236.
21. Bruix J., Llovet J.M. (2009) Major achievements in hepatocellular carcinoma. Lancet 373: 614–616.
22. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update Hepatology. 2011 March; 53(3): 1020–1022.
23. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 348(17): 1625–1638
24. Colombo M. Preface. Digestive and Liver Disease 2010; 42(Suppl 3): S205
25. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. Am J Gastroenterol. Mar 2006;101(3):513–23.
26. Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, et al. Management of hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg. May 2006;10(5):761–80.
27. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31: 468–475
28. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217–231
29. D'Amico G, et al. Hepatology 2010; AASLD.
30. Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Hepatology. 1997; 26: 579–584.
31. Donato F, Tagger A, Gelatti U et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. Am J Epidemiol 2002; 155(4): 323–331.
32. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al.Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. Cancer 2011. doi:10.1002/cncr.26255.
33. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the Unites States. N Engl J Med 1999; 340: 745–750.
34. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology. Nov 2004;127(5 Suppl 1):S27–34.
35. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 369–380.
36. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis.Gastroenterology. Jun 2007 Jun;132(7):2557–76.
37. El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In. Advances in the therapy of liver diseases. Eds. Arroyo V, Sánchez-Fueyo A, Fernández-Gómez, J, et al. Ars Medica, Barcelona 2007. S. 159–170.
38. Evans AA,at al. Eight-Year Follow-Up of the 90,000-Person Haimen City Cohort: I. Hepatocellular Carcinoma Mortality, Risk Factors, and Gender Differences.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(4):369–76)
39. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to enviroment. Nat Rev Cancer 2006; 6: 674–687.
40. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463–472.
41. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am. J. Gastroenterol. 97(11), 2886–2895 (2002).
42. Forner A, Hessheimer AJ, Isabel Real M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol. Nov 2006;60(2):89–98.
43. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Semin Liver Dis. 2010;30:61–74.
44. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
45. Freeman RB Jr. Transplantation for hepatocellular carcinoma: The Milan criteria and beyond. Liver Transpl. Nov 2006;12(11 Suppl 2):S8–13.
46. Gelattia V, Covoloa L, Franceschini M et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its etiology: a case-control study. J Hepatol 2005;42(4):528–534.
47. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. J Hepatol 2011;55:1309–1316.
48. Global burden of disease: 2004 update. World Health Organization; 2008
49. GLOBOCAN 2002. International Agency for Research on Cancer (IARC). http://www-dep.iarc.fr
50. Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, Curley SA, Patt YZ, Vauthey JN, Glover KY, Kaseb A, Lozano RD, El-Deeb AS, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. J Hepatol. 2009;50:334–341.
51. Honsová E, Lodererová A, Fraňková S, et al. Glypican-3 immunostaining significantly improves histological diagnosis of hepatocellular carcinoma. Čas Lék čes 2011; 150(1): 37–40.
52. Honsová E. Histopatologická diagnóza hepatocelulárního karcinomu. Gastroenterologie a Hepatologie 2012;66(2):93–98
53. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. Clin Cancer Res. Nov 1 2005;11(21):7953–7.
54. Johnson PJ. Malignant tumors of the liver. In: O'Grady J, Lakr JR, Howdle PD (Eds). Comprehensive Clinical Hepatology. Mosby 2000, s.25.1.–25.18.
55. Jonas S, Herrmann M, Rayes N, et al. Survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis according to the underlying liver disease. Transplant Proc. Nov-Dec 2001;33(7-8):3444–5.
56. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, et al. Living donor liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection. Surgery. Sep 21 2011;
57. Kemmer N, Neff G, Kaiser T, et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: high serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. Oct 2006;12(10):1519–22.
58. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. J. Hepatol. 2002 ; 37(6), 806–813 .
59. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh class of liver function. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68:1285–1290.
60. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. Eur Radiol. 1998;8(7):1205–11.
61. Lencioni R, Crocetti L. A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. May 2005;9(2):301–14.
62. Lencioni R, Llovett JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. Seminars in liver disease 2010; 30(1): 52–60
63. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. Cancer Res. Dec 15 2006;66(24):11851–8.
64. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology. Dec 1999;30(6):1434-40.
65. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. Hepatology. May 2001;33(5):1124–9.
66. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734–1739.
67. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. Feb 2003;37(2):429–42.
68. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. Feb 2004;10(2 Suppl 1):S115–20.
69. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. Mar 2005;40(3):225–35.
70. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2007;25(suppl 18):LBA1.
71. Llovet JM, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(10):698–711

72. Mahashvari S, Sarraj A, Kramer J, ElSearg HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2007; 47 (4): 506–513
73. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. Cancer Treat Rev. Dec 2006;32(8):594–606.
74. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology. Apr 2005;41(4):707–16.
75. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation--a clinical and histological examination. Clin Transplant. Nov-Dec 2006;20(6):695–705.
76. Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. May 15 2003;17(10):1247-61.
77. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. Mar 14 1996;334(11):693–9.
78. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009;10:35–43.
79. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AV, et al. International trends and patterns of primary liver cancer. Int J Cancer 2001; 94(2): 290–6.
80. McKillop IH, Moran DM, Jin X, et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. J Surg Res. Nov 2006;136(1):125–35.
81. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis?. Hepatology. 2002;36:150–155
82. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. Digestive and Liver Disease 2010; 42(Suppl 1): S206–S214
83. Omata M ,Yoshiyuki D .Clinical features, etiology, and survival of hepatocellular carcinoma among different countries . J Gastroenterol. and Hepat. 2002 ;17 (Suppl.) : 40–49
84. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. Gastroenterology 2004;127:S159–S166
85. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. J. Hepatol. 53(2),348–356(2010).
86. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. Int. J. Cancer 2001; 94(2): 153–156
87. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol. 2001; 2(9): 533–543
88. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108.
89. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. Sep 2005;11(9):1086–92.
90. Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection or transplantation?. J Gastrointest Surg. Jan-Feb 1998;2(1):21–7.
91. Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials.Am J Pediatr Hematol Oncol. 1992;14:117–28.
92. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. Ann Surg. Feb 2006;243(2):229–35.
93. Ross RK, Yu MC, Henderson BE et al. Aflatoxin biomarkers. Lancet 1992; 340(8811): 119
94. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. Liver Transpl. Apr 2004;10(4):534–40.
95. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology 2010;138:52–64.
96. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterology 2004; 126: 1005 –1014.
97. Santagostino E, Colombo M, RiviM, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. Blood 2003; 102: 78–82.
98. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. Am J Med.1996;101:422–434.
99. Sean F. Altekruse, Katherine A. McGlynn, and Marsha E. Reichman . Hepatocellular Carcinoma Incidence, Mortality, and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005. J Clin Oncol 2009; 27: 1485–1491.
100. Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of CT and MRI for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. Hepatology 2011. doi:10.1002/hep.24746, [Epub ahead of print].
101. Severi T, Malenstein H, Verslype Ch, Pelt JF. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. Acta Pharmacologica Sinica (2010) 31: 1409–1420; doi: 10.1038/aps.2010.142; published online 18 Oct 2010
102. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology 1995; 22(2): 432–438.
103. Sherman M. Pathogenesis and screening for hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. May 2004;8(2):419–43.
104. Sherman M, Bruix J, Porayko M, Tran T; for the AASLD Practice Guidelines Committee.Hepatology. 2012 Sep;56(3):793–796.
105. Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. J Hepatol 2008;49:581–588.
106. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:37–47
107. Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Baláž J, et al. Infekcia vírusom hepatitídy B a hepatocelulárny karcinóm. Trendy Hepatol 2009; 3: 12–20.
108. Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Pritzová E. Hepatocelulárny karcinóm BCLC-C liečený sorafenibom.Farmakoterapia 2013; 3: 14–18.(v tlači)
109. Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2003.
110. Szántová M, Petrakovičová Z. Epidemiológia hepatocelulárneho karcinómu. Trendy Hepatol 2010; 2 (4): 8–13.
111. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–1994. Lancet 1997; 350(9085): 1142–1143.
112. Timothy E. Quill, M.D., and Amy P. Abernethy, M.D.Generalist plus Specialist Palliative Care – Creating a More Sustainable Model. N Engl J Med 2013; 368:1173–1175.
113. Tiribelli C, Melato M, Croce LS, et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma and relation to cirrhosis: comparison of two different cities of the world – Trieste, Italy, and Chiba, Japan. Hepatology 1989; 10(6): 998–1002
114. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001;34:570–575.
115. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnu L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). Am J Gastroenterol 2002;97:734–744.
116. Trevisani F, Cantarini MC, Morselli Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G,Farinati F, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis. Effects on cancer staging and patients survival. Am J Gastroenterol 2004;99:1470–1476.
117. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio PD, Benvegnù L. For the Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? Am J Gastroenterol 2007;102:2448–2457.
118. Trinchet JC, Ganne-Carrie N, Nahon P, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. World J Gastroenterol. May 7 2007;13(17):2455–60.
119. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. Br J Cancer 1997; 76(7): 968–974
120. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 1993; 328:1797–1801.
121. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al.Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 2007;46:474–481.
122. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, et al. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma.Semin Liver Dis. Feb 2007;27(1):55–76.
123. www.cancer.gov
124. www-dep.iarc.fr
125. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html
126. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. Am J Public Health. Oct 2000;90(10):1562–9.
127. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver.Radiology. Jul 1996;200(1):79–84.
128. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. Liver Transpl. Sep 2002;8(9):765–74.
129. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. Liver Transpl. Oct 2002;8(10):873–83.
130. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 417–422
131. Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. J Lab Clin Med. Feb 2006;147(2):58–66.
132. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be?. Oncologist. Jul-Aug 2006;11(7):790–800.

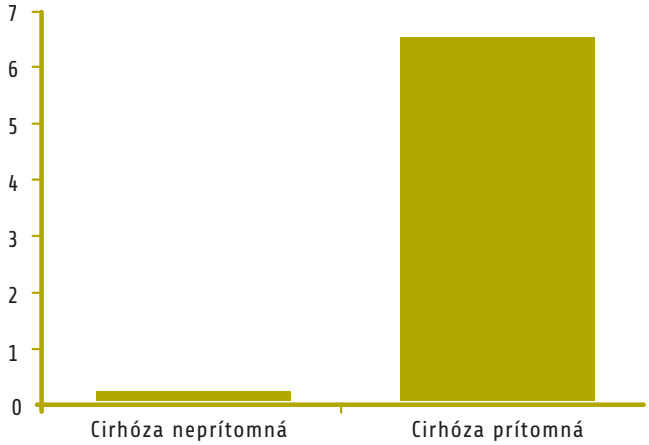
GRAF Č. 1: Počet hospitalizácií s kódom pre nádor pečene podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 vo FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica.



GRAF Č. 2: Vývoj incidencie zhubných nádorov v USA podľa Národného inštitútu karcinómu, vyjadrený ako násobok incidencie medzi rokmi 1994–2004 (www.cancer.gov).



GRAF Č. 3: Závislosť rizika HCC (% za rok) od prítomnosti Ci pečene. (Cirhóza=hlavný rizikový faktor HCC)

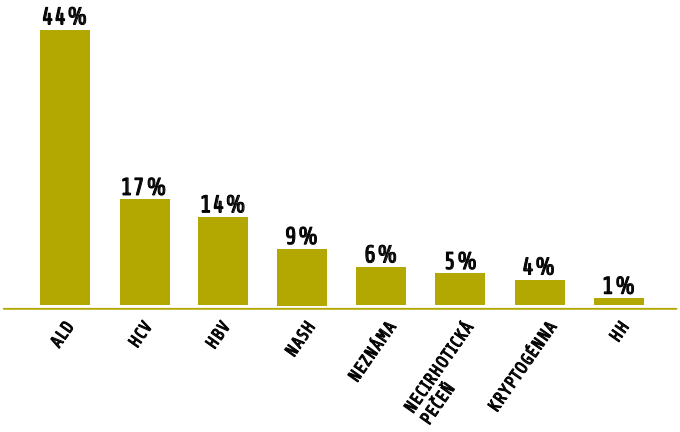


TABUĽKA Č. 1: Hlavné rizikové faktory hepatocelulárneho karcinómu.

RIZIKOVÝ FAKTOR	NÁSOBOK RIZIKA (OR)**
Pohlavie muž	1,7
Vek v rokoch (40-49/<59/<65)	2 / 7 / 15
*Fajčenie	2,2
*Alkohol	1,9
ALT (16-45 / >45)	3,8 / 19,8
Diabetes mellitus	2,16
*Obezita	BMI>35: Muži 4, ženy 1,6

* navzájom sa potencujú / násobia OR
** OR = Odds ratio, t.j. miera rizika HCC ako násobok pri porovnaní s referenčnou populáciou

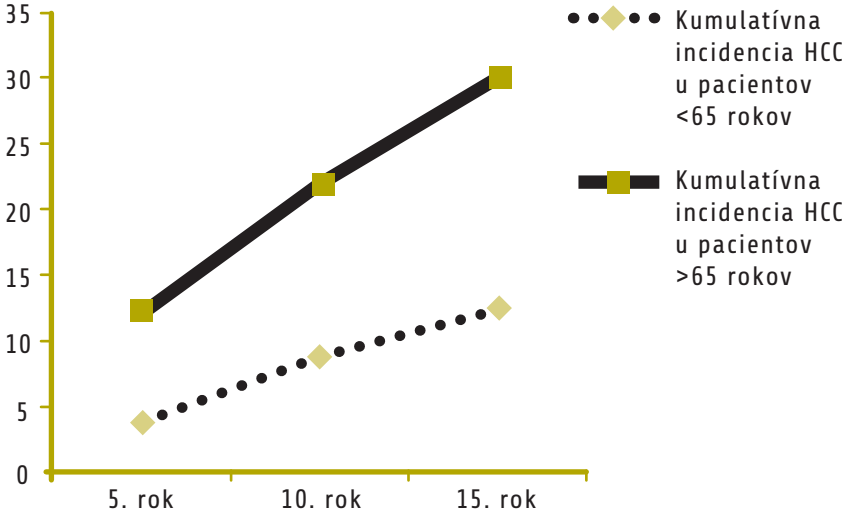
GRAF Č. 4: Etiológia HCC v banskobystrickej kohorte pacientov N=114.



TABUĽKA Č. 2: Nežiadúce účinky sorafenibu v porovnaní s placebom pri analýze registračnej štúdie SHARP.

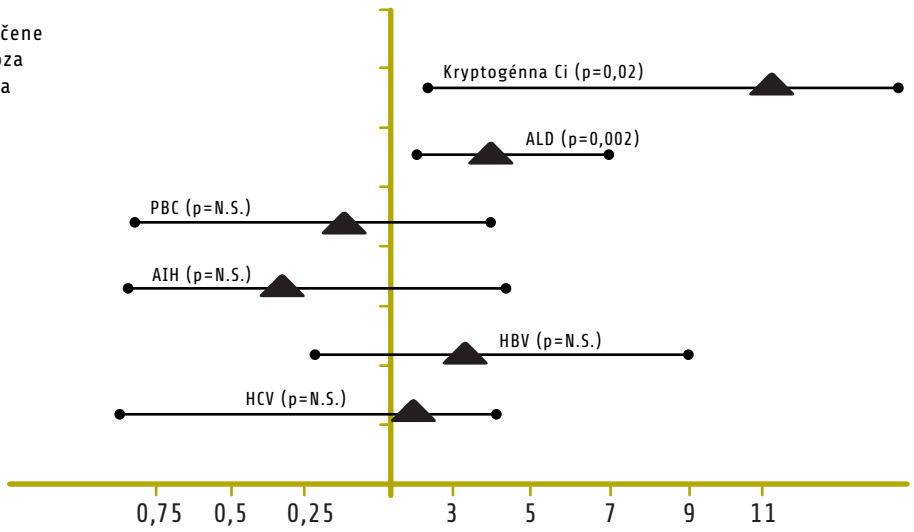
UDALOSTI (%)	SORAFENIB (N=297)		PLACEBO (N=302)	
	VŠETKY STUPNE	STUPEŇ 3	VŠETKY STUPNE	STUPEŇ 3
Hnačky	39	8	11	2
Ruka-noha syndróm (Hand-foot reaction)	21	8	3	< 1
Abdominálna bolesť	8	2	3	1
Chudnutie	9	2	1	0
Anorexia	14	< 1	3	1
Nauzea	11	< 1	8	1
Zvracanie	5	1	3	1
Alopeca	14	0	2	0
Dysfunkcia pečene	< 1	< 1	0	0
Krvácanie	7	1	4	1
Hypertenzia	5	2	2	1
Hypofosfatémia	--	11	--	2

GRAF Č. 5: Vek je silný aditívny rizikový faktor vzniku HCC u pacientov s cirhózou pečene.

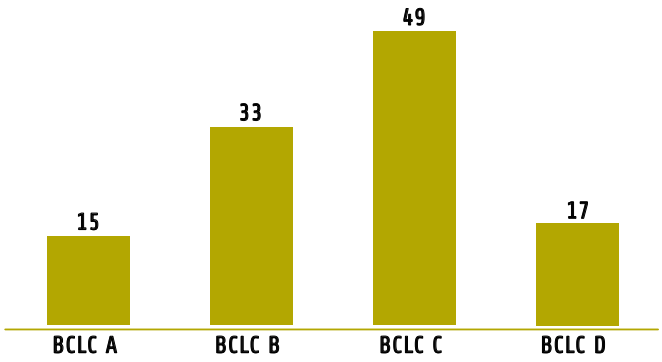


GRAF Č. 6: Vplyv obezity na riziko navýšenia vzniku HCC podľa etiológie cirhózy [81]

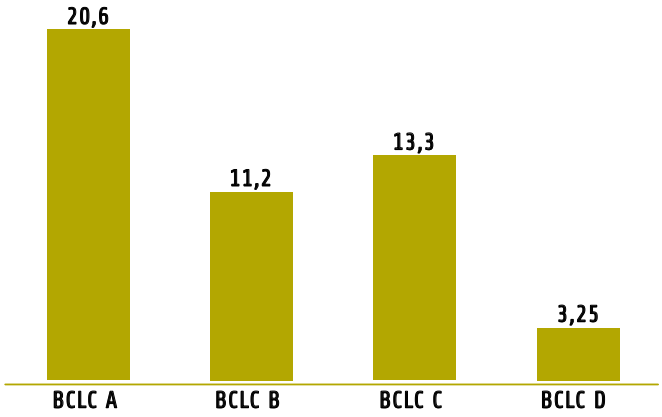
ALD – alkoholová choroba pečene
PBC – primárna biliárna cirhóza
AIH – autoimunitná hepatitída
HCV – hepatitída C
HBV – hepatitída B
Ci – cirhóza



GRAF Č. 7: Prognostická klasifikácia v momente diagnózy HCC-zastúpenie v jednotlivých triedach BCLC (N=114)

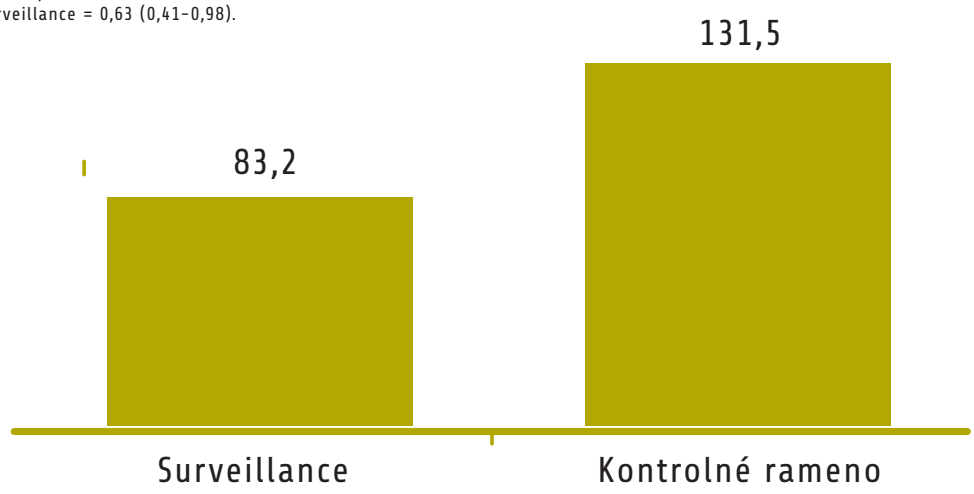


GRAF Č. 8: Medián prežívania pacientov závisí od štádia BCLC v momente stanovenia diagnózy HCC (N=114)

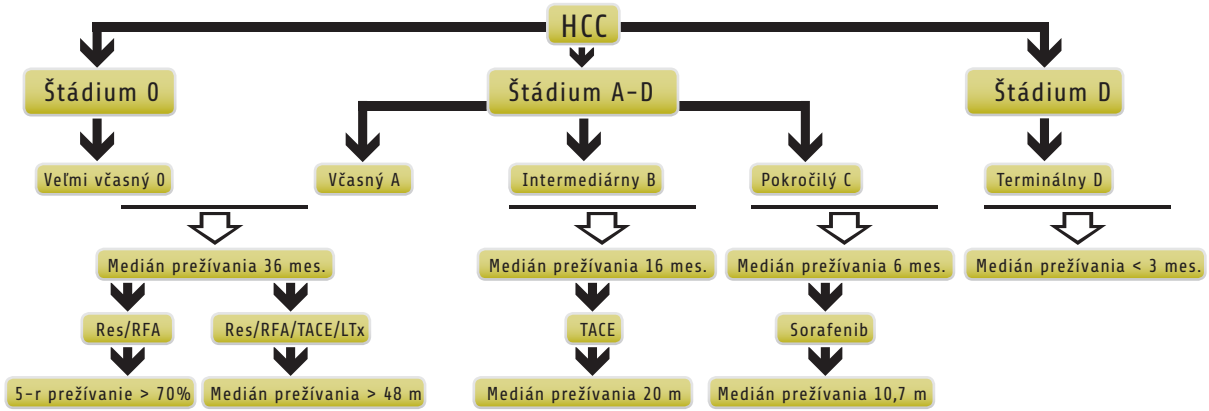


GRAF Č. 9: Vplyv surveillance HCC na mortalitu [130]

Úhrnná mortalita (/100 00).
Miera redukcie pri surveillance = 0,63 (0,41-0,98).



GRAF Č.10: BCLC prognostická klasifikácia, liečba a prognóza pacientov s HCC.



BCLC ŠTÁDIUM	0+A	B	C	D
%zastúpenie	30	50		20
Kumulatívne prežívanie	5r=40-70%	3r=10-40%		1r=10-20%

NÁDORY ŽALÚDKA

MUDr. Iveta Andrezálová Vochyanová
Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava
iveta.andreazalova@nou.sk

Súhrn:
V roku 2008 sa predpokladá výskyt asi jedného miliónu nových karcinómov žalúdka, ktoré sú štvrtou najčastejšou malignitu na svete. U väčšiny ľudí sú nádormi žalúdka diagnostikované až pri objavení sa nejakých príznakov a symptómov, pretože chýba skríning. Liečebné možností sú chirurgia, chemorádioterapia, chemoterapia a cielená liečba. V súčasnosti používané lieky na liečbu metastatického karcinómu žalúdka zahŕňajú platinový derivát, fluoropyrimid, taxan, antracyklin, irinotekan, tegafur S-1 a trastuzumab. Všeobecne sa používajú kombinované režimy obsahujúce platinový derivát a fluoropyrimidin.
Kľúčové slová: karcinóm žalúdka, skríning, chirurgia, chemoterapia, chemorádioterapia, cielená liečba.

Summary:
About one million new cases of gastric cancer were estimated to have occurred in 2008, making it currently the fourth most common malignancy in the world. In the absence of screening, most people with gastric cancer are not diagnosed until they have certain signs and symptoms. Treatment options are surgery, chemoradiotherapy, chemotherapy and targeted therapy. Currently available agents used to the treatment of metastatic gastric cancer include platinum agent, fluoropyrimidine, taxane, antracycline, irinotecan, tegafur S-1 and trastuzumab. Combination regimens incorporating a platinum agent and a fluoropyrimidine are generally used.
Key words: gastric cancer, screening, surgery, chemotherapy, chemoradiotherapy, targeted therapy

ÚVOD

V Slovenskej republike karcinóm žalúdka tvorí 4% nádorových ochorení u mužov a 2,6% u žien. Najvyšší výskyt ochorenia je medzi 50–70 rokom života. Medzi najčastejšie rizikové faktory patria príjem potravy chudobnej na zeleninu, ovocie ale s nadmerným obsahom tukov, bielkovín smažených a údených potravín s vysokým podielom nitrátov. V nemalej miere stúpa incidencia chronickej gastritídy spôsobenej Helicobacter pylori, ktorá sa môže podieľať na vzniku dysplázie až karcinómu intestinálneho typu. Pacienti mávajú nešpecifické príznaky pri vzniku ochorenia. Až u 80% pacientov dochádza k úbytku viac ako 10% hmotnosti. Dysfagia je prítomná u pacientov s karcinómom kardia a gastroezofageálnej junkcie. Skorý pocit sýtosti sa môže vyskytnúť u difúznych karcinómov a časté alebo trvalé vracanie je príznakom obštrukcie u nádorov antra a pyloru. Pre stanovenie ochorenia je potrebné gastrofibroskopické vyšetrenie pacienta s odobratím vzorky tkaniva alebo biopsia pri chirugickom zákroku, ktorá umožní histologický dôkaz karcinómu žalúdka. Radikálna gastrektómia s D2 dissekciou lymfatických uzlín je indikovaná u pacientov s IB-III štádiom ochorenia ako štandardná liečba. Subtotálnu gastrektómiu je možnosťou voľby podľa lokality primárneho tumoru. Významnú úlohu v liečbe primárne operabilného alebo lokálne pokročilého inoperabilného karcinómu žalúdka má systémová chemoterapia alebo chemorádioterapia. Výsledky viacerých štúdií zmenili pohľad na liečbu pokročilého primárne operabilného karcinómu žalúdka. Optimálna adjuvantná liečba u pacientov s karcinómom žalúdka po operácii nie je definovaná. Avšak adjuvantná chemoterapia znižuje riziko recidívy ochorenia, avšak menej ako chemorádioterapia alebo perioperačná chemoterapia u pacientov s lokálne pokročilým nádorom. Ako optimálna adjuvantná chemoterapia sa zdá byť trojkombinácia cytostatík epirubicínu, platinového derivátu a fluoropyrimidínu alebo kapecitabín s oxaliplatinou (XELOX). Dvojkombinácia cytostatík je menej toxická a ľahšie aplikovaná v klinickej praxi. Kuratívna rádioterapia zahŕňa pooperačné ožarovanie lôžka žalúdka, resekčné línie a spádové lymfatické uzliny u pacienta s postihnutím lymfatických uzlín. Paliatívna chemoterapia je indikovaná pre pacienta s metastatickým karcinómom žalúdka. Predlžuje prežívanie pacienta v porovnaní s podpornou liečbou (mediáne prežívania 11 vs. 6 mesiacov). Význam cielenej liečby karcinómu žalúdka je predmetom klinických štúdií. Pacienti s adenokarcinómom s HER2 expresiou by mali byť liečení kombináciou cytostatík a monoklonálnej protilátky trastuzumabom. Expresiu HER2 receptora má 10–20% adenokarcinómov žalúdka. Pacienti s dobrým výkonnostným stavom po progresii ochorenia na systémovej chemoterapii by mohli byť zaradení do klinických štúdií alebo liečení druhou líniou paliatívnej chemoterapie najčastejšie irinotekanom. Lokálna progresia ochorenia spôsobuje stenózu proximálnej alebo distálnej oblasti žalúdka. Pacientovi môže pomôcť zavedenie pažerákového stentu a pri stenóze v distálnej oblasti žalúdka zavedenie gastroduodenálneho stentu. Ku tkanivovej deštrukcii obturujúceho inoperabilného karcinómu možno použiť argónovú plazmovú koaguláciu (APC), fotodynamickú terapiu a injektáž etanolu. Pacient so symptómami pri lokálne pokročilom alebo lokálne recidivujúcom karcinóme žalúdka je indikovaný na rádioterapiu, ktorá má analgetický a hemostyptický účinok..

EPIDEMIOLÓGIA A RIZIKOVÉ FAKTORY

Karcinóm žalúdka je komplexné heterogénne ochorenie, ktoré má svoje rizikové faktory a genetické charakteristiky. V roku 2006 bolo v Európe diagnostikovaných 159 000 nových prípadov, 118 200 pacientov podľahlo ochoreniu. Geografická distribúcia ochorenia varíruje. V západnej Európe klesá incidencia karcinómov žalúdka v porovnaní s inými nádormi tráviaceho traktu a naopak narastá v Ázii, Južnej Amerike, východnej Európe, pričom najrizikovejšími geografickými lokalitami sú Čína, Japonsko, Kórea a Chile. Celosvetovo výskyt karcinómu žalúdka klesá [(1)]. V Slovenskej republike tvorí 4% nádorových ochorení u mužov a 2,6% u žien. Incidencia karcinómu žalúdka na Slovensku v roku 2007 bola 13 /100000 mužov a 6,7/ 100000 žien. V roku 2007 bol karcinóm žalúdka diagnosti-

kovaný u 595 mužov a 367 žien[2]. Epidemiologické štúdie potvrdili zvýšené riziko vzniku ochorenia u osôb s nízkou konzumáciou ovocia, zeleniny, potravín s vysokým obsahom tuku a bielkovín a naopak so zvýšeným príjmom soli, nitrátov v potravinách (údeninách ale aj niektorých druhoch zeleniny). Najčastejšie rizikové faktory sú bakteriálna infekcia Helicobacter pylori, fajčenie, mužské pohlavie, Menetrierova choroba, achlorhydria, pernicióza anémia, resekcia žalúdka B II, GERD gastroezofagálna refluxná choroba a obezita. Dôležitým rizikovým faktorom je chronická atrofická gastritída. Študuje sa vplyv dlhodobého užívania inhibítorov protónovej pumpy a nesteroidných antireumatík na vznik ochorenia, avšak priebežné výsledky sú rozporuplné.

Vyššiu predispozíciu k ochoreniu majú členovia rodín s genetickými syndrómami ako sú hereditárny difúzny karcinóm žalúdka (3–5%), Lynchov syndróm (ktorého incidencia je 1–2% v populácii ale 11% Lynchovým sy), familiárna adenomatózna polypóza, LiFraumeni syndróm (1%) a Peutz – Jeghers syndróm (1%).

H.pylori svojou virulenciou spôsobuje imflamatórnu reakciu sliznice žalúdka. Vývoj ochorenia prebieha cez H.pylori chronickú gastritídu, následnu intestinálnu metapláziu, dyspláziu až karcinóm. Bakteriálna infekcia u pacienta najmä v mladom veku 5 až 6 násobne zvyšuje riziko vzniku (najmä intestinálneho) karcinómu žalúdka. Ďalším možným stimulom môže byť vírusová infekcia. Skúma sa súvislosť s Ebstein-Barrovej vírusom (EBV), pretože u 7–10% pacientov s karcinómov žalúdka sa vyskytuje Ebstein-Barrovej vírus. Rizikové faktory sú genetické abnormality s genetickým poškodením DNA u pacienta. Vyšší výskyt karcinómov, najmä difúzny podtyp, majú osoby s poruchami a mutáciami protoonkogénov, CDH 1 mutáciou a poruchou imunitnými regulátormi SNPs [3].

Identifikácia mutácií zárodočnej DNA, ktoré definujú pacienta s vysokým rizikom vzniku karcinómu žalúdka, je podkladom pre preventívne sledovanie. Genetickú predispozíciu k vzniku karcinómu žalúdka majú pacienti s hereditárnym nonpolypomatóznym kolorektálnym karcinóm (HNPCC) spôsobený nestabilitou mikrosatelitných sekvencii (mismatch instabilitou) DNA reparačných génov.

Ochorenie je heterogénne. 95% všetkých nádorov žalúdka tvoria adenokarcinómy. Najčastejším histologickým podtypmi sú intestinálny a difúzny adenokarcinóm, menej často sa vyskytuje mucinózny, papilárny a prstencovobunkový (signet ring cell) karcinóm žalúdka. Ďalšie nádorové lézie sú zriedkavé, sú to malígne lymfómy, spinocelulárne karcinómy, a adenoakantómy. Zvláštnu skupinu tvoria neuroendokrinné tumory a gastroinestinálne stromálne tumory (GIST). Anatomická lokalita karcinómu žalúdka čiastočne súvisí s rôznym etiologickým faktorom ochorenia, incidenciou, ale aj s čiastočným rozdielom v liečbe. Počet karcinómov gastroezofageálneho prechodu a kardie žalúdka stúpa na Slovensku a v Európe, je 5. krát častejší u mužov ako u žien a nie je jednoznačne vekovo ohraničený. Na druhej strane incidencia karcinómov tela a antra žalúdka klesá, sú 2-krát častejšie u mužov ako žien a ich incidencia stúpa s vekom. Najvyšší výskyt ochorenia je medzi 50–70 rokom života.

KLINICKÉ PRÍZNAKY

Príznaky a symptómy ochorenia súvisia so štádiom ochorenia. Včasné štádium ochorenia prebieha často asymptomaticky alebo má pacient nešpecifické príznaky, preto je malá časť nádorov žalúdka diagnostikovaná v skorom štádiu. Pacienti mávajú anorexiu, hmotnostný úbytok, celkovú slabosť a neurčité dyspeptické symptómy, pyróza alebo zvracanie. Až u 80% pacientov dochádza k úbytku viac ako 10% hmotnosti. Úbytok hmotnosti je aj prognostický faktor. Lokalita karcinómu žalúdka má svoje špecifické príznaky. Dysfagia je prítomná u pacientov s karcinómom kardia a gastroezofageálnej junkcie. Skorý pocit sýtosti sa môže vyskytnúť u difúznych karcinómov a časté alebo trvalé vracanie je príznakom obštrukcie u nádorov antra a pyloru. Krvácanie máva asi 10–15% pacientov s nádorom v lokalizovanom alebo skorom štádium ochorenia. Anémiu máva 1% až 12% pacientov.

Metastatické a lokálne pokročilé ochorenie sa prejaví ascitom, ikterom, hmatnými tumoróznymi rezistenciami, hematemézou[4]. Približne 25% pacientov má ulcus ventriculi v anamnéze. Primárny tumor prerastá do colon transversum a spôsobuje fistuly alebo ileus. Metastatické postihnutie peritonea spôsobuje ileózny stav v ďalších lokalitách tráviaceho traktu. Ovárialne masy (Krukenbergov tumor) a metastatické postihnutie pelvis spôsobuje rektálnu obštrukciu. Karcinóm žalúdka metastazuje do lymfatických uzlín, často do supraklavikulárnych alebo umbilikálnych. Najčastejším paraneoplastickým príznakom je acanthosis nigrans.

DIAGNOSTIKA

V dnešnej dobe vďaka vývoju v diagnostike vo vyspelých krajinách možno diagnostikovať u temer 30% pacientov včasne štádium ochorenia. Diagnóza je postavená na histologickom dôkaze karcinómu žalúdka. Pre stanovenie ochorenia je potrebné gastrofibroskopické vyšetrenie pacienta s odobratím vzorky tkaniva na histologické vyšetrenie alebo biopsia pri chirugickom zákroku. Štádium ochorenia stanovíme zobrazovacími vyšetreniami kompjuterovou tomografiou (CT) hrudníka, abdomenu a malej panvy. Endoskopická ultrasonografia je vhodná pre upresnenie T štádia s určením proximálnej a distálnej hranice primárneho tumoru. Vyšetrenie pozitrónovou emisnou tomografiou (PET-CT) nie je výpovedné, najmä u niektorých histologických podtypov adenokarcinómu, preto nepatrí medzi štandardné vyšetrenie. Individuálnu indikáciu má stagingová laparoskopia u pacienta s podozrením na metastatický rozsev ochorenia po peritoneu pred rozhodnutím o kuratívnej chirurgickej liečbe. Stagingová laparoskopia a pozitívna cytológia môže zmeniť manažment karcinómu žalúdka u 6,5–52% pacientov. U pacienta je potrebné vyšetriť krvný obraz, biochemické laboratórne parametre a len pomocný význam majú markery CEA (karcinoembryonálny antigén) a Ca 72-4.

LIEČEBNÁ STRATÉGIA

Chirurgická liečba lokalizovaného ochorenia

Jedinou potenciálne kuratívnou modalitou je chirurgická resekcia tumoru. Predoperačné vyšetrenie určí rozsah ochorenia najmä gastrofibroskopické vyšetrenie a zobrazovacie vyšetrenia. Radikálna gastrektómia je indikovaná u pacientov s IB-III štádiom ochorenia. U pacienta je však vhodné zachovať voľnú 5 cm resekčnú líniu od primárneho tumoru a gastroezofageálnej junkcie. V uvedenom prípade chirurg indikuje subtotálnu gastrektómiu. Ak pacient nespĺňa uvedené kritéria podstúpi totálnu gastrektómiu. Pre potrebu definovania štádia ochorenia podľa TNM klasifikácie je potrebná excízia asi 15 lymfatických uzlín[Tab č.1]. Podľa posledných výsledkov štúdie je pre pacienta vhodnejšia D2 dissekcia v porovnaní s D1 dissekciou lymfatických uzlín[5]. V Európe výsledky dvoch randomi-

zovaných štúdií po dlhodobej observácii pacientov predbežne potvrdili, že pacienti po D2 dissekcii prežívajú dlhšie ako pacienti po D1 dissekcii lymfatických uzlín. Súčasným konsenzom v európskych krajinách je D2 dissekcia ako štandardná liečba, ktorá by mala byť realizovaná v špecializovaných centrách s adekvátnou chirurgickou liečbou a pooperačnou starostlivosťou. Pacient však musí mať výkonnostný stav vyhovujúci pre rozsiahly operačný zákrok. Resekcia sleziny a pankreasu je vykonaná v prípade priameho prerastania do uvedených orgánov najmä pacientov s tumorom lokalizovaným v tele a funde žalúdka.

Laparoskopické operačné riešenie je stále považované za neštandardný postup. U štádií Tis a T1a bez ulcerácie sa v poslednej dobe môžeme stretnúť s endoskopickým výkonom: endoskopickou mukozálnou resekciou a endoskopickou subepiteliálnou resekciou[6]. Randomizované štúdie porovnávajúce endoskopické invazívne zákroky a štandardnú operačnú liečbu neboli zatiaľ realizované. Definícia dissekcie podľa lokality spádových lymfatických uzlín je následovná: D1 je dissekcia perigastrických lymfatických uzlín, D2 je dissekcia regionálnych perigastrických LU a celiakálnej osi, pri D3 dissekcii okrem uvedených LU sú disekované aj paraaortálne lymfatické uzliny.

CHEMOTERAPIA A RÁDIOTERAPIA PRIMÁRNE OPERABILNÉHO TUMORU A LOKÁLNE POKROČILÉHO ŠTÁDIA

Výsledky viacerých štúdií zmenili pohľad na liečbu pokročilého primárne operabilného karcinómu žalúdka. Vo Veľkej Británii a západnej Európe je jednou z možností perioperačnej liečby podanie systémovej chemoterapie. V liečbe sa používa trojkombinácia cytostatík v zložení epirubicín, cisplatina a kontinuálna infúzia 5-fluorouracilu. Počet cyklov je určený podľa výsledkov klinickej štúdie UK MRC. U pacienta sú indikované tri cykly neoadjuvantnej chemoterapie pred chirurgickou resekciou a následné pokračovanie v 3 cykloch identickej liečby. V klinickej praxi väčšina centier používa miesto kontinuálnej infúzie 5-fluorouracilu perorálny fluoropyrimidín-kapecitabín. Vďaka kapecitabínu pacient nemusí podstúpiť kontinuálne infúzne podávanie cytostatika, ktorým je 5-fluorouracil a predísť zavedeniu centrálneho venózneho katétra. Výsledky uvedenej liečby predĺžili prežívanie pacientov. Päť rokov prežívalo 23% pacientov po resekcii karcinómu žalúdka bez chemoterapie a 36,3% pacientov po podaní systémovej chemoterapie po operácii. V USA je používaný iný režim: Jeden cyklus postoperačnej chemoterapie s 5-fluorouracilom /leukovorinom následne počas externej rádioterapie (45Gy v 25 frakciach počas 5 týždňov) a dva cykly identickej chemoterapie po ukončení rádiochemoterapie, ktorá zlepší 5 ročné prežívanie pacientov približne o 15%. Uvedený liečebný postup nie je štandardný v liečbe pacientov v Európe. Dôvodom je malý počet radikálnych operačných zákrokov u pacientov v štúdii, pretože len 10% pacientov malo rozsiahly operačný zákrok s D2 dissekciou. Pooperačný efekt chemorádioterapie bol výrazný u pacientov po D1 dissekcii (36% pacientov) v porovnaní s pacientmi po menej ako D1 (54% pacientov), rozdiel však nebol štatisticky signifikantný.

Adjuvantná chemorádioterapia nebola presne definovaná pre pacientov starších ako 65 rokov, avšak podľa analýz sa zdá, že starší pacienti neprežívali dlhšie po uvedenej liečbe v porovnaní so samotným pooperačným sledovaním.

V súčasnej dobe môžeme použiť následovné liečebné postupy:

1. Pooperačnú chemorádioterapiu
2. Pooperačnú adjuvantnú chemoterapiu
3. Neoadjuvantnú chemoterapiu doplnenú adjuvantnou chemoterapiou po chirurgickom výkone (perioperačná chemoterapia).

Optimálny liečebný postup stále nie je presne definovaný.

Adjuvantná chemoterapia znižuje riziko recidívy ochorenia, avšak menej ako chemorádioterapia alebo perioperačná chemoterapia u pacientov s lokálne pokročilým nádorom. Pre pacientov s uvedeným rozsahom ochorenia je vhodná primárna resekcia a následná chemorádioterapia s chemoterapiou alebo neoadjuvantná chemoterapia, resekcia a pooperačná chemoterapia.

Ako optimálna adjuvantná chemoterapia sa zdá byť trojkombinácia cytostatík epirubicínu, platinového derivátu a fluoropyrimidínu alebo kapecitabín s oxaliplatinou (XELOX). Dvojkombinácia cytostatík je menej toxická a ľahšie aplikovaná v klinickej praxi.

RÁDIOTERAPIA

U nádorov žalúdka a nádorov gastroezofageálneho prechodu je indikovaná rádioterapia v kuratívnej ako aj paliatívnej intencii. Kuratívna rádioterapia zahŕňa pooperačné ožarovanie lôžka žalúdka, resekčné línie a spádové lymfatické uzliny u pacienta s postihnutím lymfatických uzlín. U pacientov s karcinómom žalúdka I B. štádiom bez metastatického postihnutia lymfatických uzlín (pT2 pN0) po radikálnej gastrektómii, pri adekvátnom histologickom vyšetrení minimálne 15 lymfatických uzlín, ktoré neboli postihnuté metastázami a negatívnymi resekčnými líniami (aspoň 5 cm) nie je indikovaná. Ožarovací cieľový objem postoperačných radiačných polí je podmienený podľa lokalizácie a rozsahu primárneho tumoru (T štádium) a lokalizácie a rozsahu postihnutia lymfatických uzlín (N štadium)[10]. U pacientov s väčším rozsahom ochorenia do ožarovaného objemu musí byť zahrnuté lôžko tumoru (ev. tumor), anastomóza a regionálne lymfatické uzliny (uzliny perigastrické, uzliny pozdĺž tr. coeliacus, uzliny pankreatikoduodenálne, lienálne, suprapankreatické a uzliny v oblasti portae hepatis. Samostatná adjuvantná rádioterapia nezlepšuje prežívanie pacientov. Zriedka sa aplikuje samostatne, zvyčajne je aplikovaná súčasne s chemoterapiou, najčastejšie s 5-Fluorouracilom. Kombinovanou liečbou sa dá dosiahnuť synergický účinok v ožarovanom objeme [11].

Pacient s primárne inoperabilným karcinómom žalúdka by mal byť liečený systémovou chemoterapiou a v prípade liečebnej odpovede a regresii tumoru odporúčaný chirurgom na operačné riešenie ak je operačný zákrok realizovateľný. Neoadjuvantná chemorádioterapia po indukčnej chemoterapii cisplatinou, 5-FU, leukovorinom nepredĺžila celkové prežívanie pacientov, preto optimálny postup zatiaľ nie je definovaný.

LIEČBA METASTATICKÉHO KARCINÓMU ŽALÚDKA.

Paliatívna chemoterapia je indikovaná pre pacienta s metastatickým karcinómom žalúdka. Predlžuje prežívanie pacienta v porovnaní s podpornou liečbou (mediáne prežívania 11 vs. 6 mesiacov). V liečbe sa používajú následovné cytostatiká epirubicín, cisplatina, fluorouracil, kapecitabin, irinotekan, taxány, tegafur - S -1. V súčasnosti je podávanie etopozidu zriedkavé. Monoterapia cytostatikami má malú liečebnú odpoveď od 15–30% a malý vplyv na dĺžku prežívania pacientov. Vzhľadom na väčší benefit kombinovanej liečb-

by v praxi používame dvojkombináciu cytostatík platinový derivát a fluoropyrimidín. Avšak kombinácia troch cytostatík epirubicínu s platinovým derivátom a fluoropyrimidínom je najlepšie tolerovaná a najúčinnejšia liečba[8]. Dvojkombináciou cytostatík sú častejšie liečení pacienti v ázijských krajinách, trojkombináciou v Európe a USA. Docetaxel zvyšuje účinok 5-FU/cisplatiny,ale má vyššiu toxicitu ak sa podáva v trojtýždňovom intervale ako 5-FU/ cisplatina. Ďalší, najčastejšie používaný, je irinotekan v kombinácii s 5-FU/LV, je identicky účinný ako cisplatina v kombinácii s FU a môže byť použitý u vybranej skupiny pacientov. Komfortnejšie je pre pacienta užívanie perorálneho kapecitabínu v porovnaní s kontinuálnym podávaným 5-FU cez centrálny venózny katéter. Náhrada 5-FU kapecitabínom v kombinácii a epirubicínom a oxaliplatinou (EOX) predĺži prežitie pacienta s metastatickým karcinómom žalúdka ako ECF (11,2 vs 9,9 mesiaca) a súčasne redukuje výskyt tromboembolizmu (7,6% vs 15,1%). Kapecitabín je lepší ako infúzny 5-FU v kombinácii s inými cystatikami, pretože predĺži prežitie pacientov .

CIELENÁ LIEČBA

Pridanie transtuzumabu k dvojkombinácii cytostatík cisplatiny a fluoropyrimidínu (5-fluorouracilu alebo kapecitabínu) zvýšili liečebnú odpoveď, medián prežívania bez progresie ochorenia a a celkové prežitie pacientov s HER2 pozitívnym karcinómom žalúdka (medián prežitia 13,8 vs 11,1 mesiaca). Vzhľadom na uvedené výsledky pacienti s adenokarcinómom s HER2 expresiou by mali byť liečení spomínanou kombináciou liekov a monoklonálnej protilátky trastuzumabom. Expresiu HER2 receptora má 10–20% adenokarcinómov žalúdka. .

Aktuálne výsledky klinických štúdií nepotvrdili prínos bevacizumabu, panitumumabu, cetuximabu a mTOR inhibítora–everolimu v liečbe metastatického ochorenia a nemali by byť používané. Prebieha klinická štúdia s použitím rilotumumabu, cMET inhibítora, v kombinácii s cytostatikami u podskupiny pacientov s adenokarcinómom s nadmernou expresiou c-met génu a proteínu[9].

Pacienti starší ako 70 rokov nie sú zväčša zaradení do klinických štúdií ale výsledky analýzy troch randomizovaných štúdií potvrdili, že účinnosť a tolerabilita paliatívnej liečby je identická ako u mladších pacientov. Vek nie je kontraindikáciou podania paliatívnej chemoterapie ale komorbidita a výkonnostný stav.

DRUHÁ LÍNIA PALIATÍVNEJ CHEMOTERAPIE

Pacienti s dobrým výkonnostným stavom po progresii ochorenia na systémovej chemoterapii by mohli byť zaradení do klinických štúdií. Avšak pacienti s progresiou po 3 mesiacoch od poslednej prvolíniovej liečby môžu mať benefit z pôvodných cytostatík a pacienti s dobrým výkonnostným stavom môžu byť liečení irinotekanom. Irinotekan zlepšuje prežitie pacientov po progresii na prvej línii chemoterapie v porovnaní s podpornou liečbou.

PALIATÍVNA RÁDIOTERAPIA A CHIRURGICKÁ LIEČBA

Endoskopické možnosti paliatívnej liečby stenózy kardie žalúdka sú zavedenie pažerákového stentu a pri stenóze v distálnej oblasti žalúdka zavedenie gastroduodenálneho stentu. Ku tkanivovej deštrukcii obturujúceho inoperabilného karcinómu možno použiť argónovú plazmovú koaguláciu (APC), fotodynamickú terapiu a injektáž etanolu.

Pacient s symptómami pri lokálne pokročilom alebo lokálne recidivujúcom karcinóme žalúdka je indikovaný na rádioterapiu. Uvedená liečba môže zastaviť krvácanie, obštrukciu alebo zmierniť bolesti pacienta. Zvolená technika závisí od stavu pacienta avšak medzi rádioterapeutické možnosti patrí brachyterapia, aplikátor brachyterapie sa zavádza endoskopicky. Externá rádioterapia je indikovaná aj na lokality skeletu postihnutého metastázami.

Paliatívna resekcia tumoru je indikovaná u pacienta s obštrukciou, krvácaním alebo perforáciou tumoru. Indikácia operácie je však vhodná pre pacienta po individuálnom zvážení stavu pacienta a priebehu jeho ochorenia.

OBSERVÁCIA

Počas prvého roka po ukončení liečby je vhodná kontrola každé 4 mesiace. V nasledujúcich dvoch rokoch každých 6 mesiacov. Po troch rokoch observácie je vhodné kontrolné vyšetrenie 1-krát ročne. Súčasťou kotrolného vyšetrenia je fyzikálne vyšetrenie a RTG snímka hrudníka v 6–12 mesačnom intervale. Indikácia intenzívnej observácie nie je opodstatnená, pretože skoršie stanovenie recidívy ochorenia nemá vplyv na celkové prežitie pacienta a u väčšiny pacientov je vhodné kompletné vyšetrenie pri symptómoch pripomínajúcimi recidívu ochorenia. Pacienti po subtotálnej alebo totálnej gastrektómii si vyžadujú substitúciu vitamínu B^{12} dávkou 1 000 ug s.c. každé 3 mesiace.

TABUĽKA Č. 1: Štádia karcinómu žalúdka.

AJCC 2010 pre TNM
T – tumor
TX – primárny tumor nie je definovaný
T0 – bez primárneho tumoru
Tis – karcinóm in situ

T1a	Tumor invaduje lamina propria, muscularis mucosae alebo submukózu
T1b	Tumor invaduje submukózu
T2	Tumor invaduje muscularis propria
T3	Tumor infiltruje subserózu, bez infiltrácie viscerálneho peritonea alebo okolitých orgánov
T4a	Tumor invaduje serózu = viscerálne peritoneum
T4b	Tumor priamo prerastá do sleziny, colon transversum, pečene, bránice, pankreasu, steny, nadobličky, obličky, tenkého čreva, retroperitonea omenta a ciev (chýba tukový prúžok medzi tumorom a priľahlým orgánom)
REGIONÁLNE LYMFATICKÉ UZLINY (N)	
NX	lymfatické uzliny nenájdené
N0	bez metastáz do regionálnych lymfatických uzlín
N1	metastázy 1–2 LU
N2	metastázy 3–6 regionálnych lymfatických uzlín
N3	metastázy ≥ 7 regionálnych lymfatických uzlín
N3A	7–15 regionálnych lymfatických uzlín
N3B	> 16 regionálnych lymfatických uzlín
VZDIALENÉ METASTÁZY (M)	
MX	metastázy nie je možné zistiť
M0	bez vzdialených metastáz
M1	vzdialené metastázy

ŠTÁDIA OCHORENIA			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	ktorékoľvek T	ktorékoľvek N	M1

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. A.Okines, M Verheij, W.Allum, et all Gastric cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and follow –up. Annals Oncology 2010, May;21 Suppl 5:v 50–4.
2. NOR- SR 2007, Nádorové ochorenia 2007, NCZI Bratislava,2012.
3. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. World J Gastroenterol 12:2979–2990 (2006).
4. Novotný J, Vítek P., Zemanová M, Karcinom žaludku, Onkologie v klinické praxi 2012, kapitola 2.3, str 76–89.
5. Songun IPH, Meershoek-lein Kranenbarg E, van de Velde : on behalf of the DGCG. 15-years follow of results of the randomized Dutch D1D2 trial: lower cancer-related morbidity after D2. ECCO 15-ESMO34, Berlin. Eur J Cancer 2009; 20 Suppl. 46LBA.
6. Memon MA, Khan WH, Yunus RM, et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Endosc 2008; 22:1781–1789.
7. Hako R., Haková H., Počítačová tomografia v diagnostike a stagingu karcinómu žalúdka, Onkológia 2011 6 (3),130–133.
8. CunninghamD, Okines AF, Ashley S,et al, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. NEJM 2008, 358: 36.
9. Iveson T. Et al . Oral presentation at 2011 EMCC. Sept. 23–27,2011 Stockholm, Sweden. Abstract 6504.
10. Itzhak A, Pisters P., Kelsen D, Willett CG: Cancer of the Stomach, Practice of Oncology, Cancer of the Gastrointestinal Tract, Chapter 80: 924–954.
11. Bolješíková E, Rádioterapia karcinómu žalúdka, Gastrointestinálna onkológia 2010 kapitola 7, str 61–63.

TABUĽKA Č. 2: 5-ročné prežívanie podľa TNM štádia ochorenia.

TNM ŠTÁDIUM	5-ročné prežívanie
IA	71%
IB	57%
IIA	45%
IIB	33%
IIIA	20%
IIIB	14%
IIIC	9%
IV	4%

ZHUBNÉ NÁDORY VAJEČNÍKA

MUDr. Marcela Tkáčová, PhD.
Interná onkologická klinika
Onkologický Ústav sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava
marcela.tkac@gmail.com

Súhrn

Maligné nádory vaječníkov sú na šiestom mieste vo výskyte nádorových ochorení u žien. Na Slovensku je incidencia tohto ochorenia stabilizovaná. Väčšina pacientok má v čase stanovenia diagnózy pokročilé ochorenie so zlou prognózou. Primárna liečba nádorov vaječníka je výhradne chirurgická s cieľom dosiahnúť kompletnú chirurgickú resekciu a mala by byť vykonávaná v špecializovaných onkogynekologických centrách. Karcinóm ovária je chemosenzitívne ochorenie. Pooperačne je indikovaná systémová liečba. Riziko recidívy stúpa so štádiom ochorenia. Rekurentný karcinóm ovária je nevyliečiteľné ochorenie a je liečený početnými líniami chemoterapie s paliatívnym zámerom.

Kľúčové slová: nádory vaječníka, chemoterapia, cytoredukcia

Ovarian cancer

Summary

Sixth commonest cancer in women is ovarian cancer. Incidence of this disease is in Slovak republic stabilized. Majority of patients present in advanced disease with a correspondingly poor prognosis. The primary treatmen remains surgery, with the aim to achieve complete surgical removal and shoud be performed in specialized oncogynecologic center. Ovarian cancer is chemosensitive disease and postoperative chemotherapy is indicated. Relaps risk is arising with stage of disease. Recurrent ovarian cancer is incurable and is treated with multiple lines of chemotherapy with palliative intent.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, debulking

ÚVOD

Zhubné nádory vaječníka majú v rámci nádorov ženských pohlavných orgánov osobitné zastúpenie a to z viacerých dôvodov: chýba jednoznačná detekovateľná in situ forma nádoru, neexistujú účinne aplikovateľné spôsoby skríningu a samotný nádor sa často manifestuje v klinicky pokročilom štádiu s nepriaznivou prognózou.

Incidencia zhubných nádorov vaječníka značne varíruje medzi jednotlivými krajinami sveta, vyššie hodnoty incidencie sa zaznamenávajú vo vyspelých v porovnaní s rozvojovými krajinami. Rozdiely vo výskyte ochorenia sa vysvetľujú jednak rozdielmi v kompletnosti zozbieraných dát v jednotlivých krajinách sveta, ale s väčšou pravdepodobnosťou sa tu uplatňuje vplyv odlišných počtov hysterektómií a ooforektómií v jednotlivých krajinách, ako aj aplikácia orálnych kontraceptív a priemerná parita žien. Slovenská republika (SR) sa hodnotami štandardizovanej incidencie 10,8/100 000 žien v roku 2007 zaraďuje medzi krajiny so stredným výskytom tohto ochorenia. Zhubné nádory vaječníka tvoria v jednotlivých krajinách sveta 2–8% všetkých zhubných nádorov u žien. V roku 2007 bolo na Slovensku 459 novodiagnostikovaných zhubných nádorov ovária, čo tvorilo 3,3% zo všetkých zhubných nádoroch. Vo väčšine vyspelých štátov sveta, vrátane SR, zostáva incidencia nádorov ovária za posledných 25 rokov pomerne stabilizovaná, aj keď sa zaznamenal vzostup ochorenia u starších a pokles u mladších žien. Pokles počtov ochorení v mladších vekových skupinách sa pripisuje protektívnemu vplyvu v súčasnosti široko aplikovaných orálnych kontraceptív. Nádory ovária sú zriedkavé pred 40. rokom života a pokiaľ sa v tomto období vyskytnú, ide v 90% prípadoch o nádory z germinatívnych buniek. Vekovo špecifická incidencia epitelových nádorov začína prudko stúpať po 40. roku života, s kulmináciou medzi 65–79 rokom života. Celkovo má krivka vekovo-špecifickej incidencie v SR stúpajúci trend od 30–40 roku života, s kulmináciou v 7. decéniu a následným miernym poklesom výskytu ochorenia. V SR v poslednom štatisticky spracovanom r. 2007 zomrelo 257 žien s karcinómom ovária, čo predstavuje štandardizovanú mortalitu 6/100 000 žien *(Safaei et al.,2012)*.

Etiopatogenéza vzniku karcinómu ovária nie je presne známa, predpokladá sa kumulácia viacerých genetických defektov. Jednou z hypotéz vzniku karcinomu ovária je tzv „neustála ovulácia" (incessant ovulation hypothesis). Podľa tejto hypotézy je pri každej ovulácii narušený reparačný proces povrchového epitelu, čo vedie k traumatizácii epitelu ovária, pričom estrogén z folikulárnej tekutiny stimuluje mitózu a môže kumulatívne viesť k neoplastickej transformácii *(Kaušitz,2003)*. Preto medzi protektívne faktory patrí gravidita, laktácia a užívanie perorálnych kontraceptív. Ženy, ktoré opakovane rodili majú až o 30% nižšie riziko vzniku karcinómu ovária a každá ďalšia gravidita znižuje riziko vzniku karcinómu ovária o 14–22%. Riziko vzniku karcinómu ovária znižuje aj laktácia a to presne o 1% po každom mesiaci laktácie. Veľmi významný vplyv na zníženie rizika a tým aj incidenciu karcinómu ovária má užívanie perorálnych kontraceptív. Ich dlhodobé užívanie znižuje výskyt karcinómu ovária až o 30–60%. Približne 10% karcinómov ovária má hereditárnu predispozíciu. Boli identifikované dva hereditárne podmienené syndrómy vrámci ktorých môže vzniknúť karcinóm ovária. Syndróm karcinómu prsníka-vaječníka (breast-ovarian cancer syndrome), ktorý tvorí 75–90% všetkých hereditárne podmienených karcinómov ovária. Príčinou sú mutácie dvoch génov BRCA1 a BRCA2. Druhým hereditárne podmieneným syndrómom karcinómu ovária je syndróm hereditárneho nepolypózneho karcinómu hrubého čreva a konečníka (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome), ktorý tvorí asi 5% zo všetkých hereditárne podmienených syndrómov karcinómu ovária. Za vznik tohto syndrómu sú zodpovedné mutácie 4 génov: hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2. Prítomnosť jednej z uvedených mutácii všeobecne zvyšuje riziko vzniku karcinómov hlavne gastrointestinálneho traktu, genitourinárneho traktu a karcinómu ovária *(DeVita et al.,2005)*. Na etiopatogenézu tohto ochorenia môžu mať vplyv aj faktory vonkajšieho prostredia ako obezita, znížená fyzická aktivita, prvok talk prítomný v kozmetických prípravkoch, azbest, atď *(Heľpianska et al.,2006)*.

Histopatológia. Väčšina malígnych nádorov ovária vychádza z epitelu a preto až 80% tvoria epitelové nádory. Najčastejšie sa vyskytuje serózny, endometroidný karcinóm a len 5% tvoria karcinómy mucinózne a svetlobunkové. Ďalej sú to nádory zárodočných buniek, gonadálne stromálne nádory, neuroendokinné a sarkómy. Nasledujúci text bude venovaný hlavne karcinómu ovária pre jeho najčastejší výskyt. Karcinóm ovária je charakteristický vytváraním implantačných metastáz na parietálnom a viscerálnom peritoneu a to priamym odlupovaním nádorových buniek z povrchu nádoru do peritoneálnej dutiny. Nádor môže lokálne prerastať do čreva, maternice, močového mechúra a šíri sa lymfatickou a hematologickou cestou. Lymfogénne metastázovanie je pomerne neskoré a ako prvé sú postihnuté iliakálne a paraaortálne regionálne lymfatické uzliny. Karcinóm ovária je klasifikovaný podľa TNM (tumor, regionálne lymfatické uzliny, vzdialené metastázy) klasifikácie, ktorej zodpovedá aj FIGO klasifikácia (klasifikácia štádií podľa medzinárodnej federácie gynekológie a pôrodníctva) (Tab č.1).

KLINICKÝ OBRAZ A DIAGNOSTIKA

Karcinóm ovária sa často považuje za „tichého zabijaka", pretože väčšina pacientok nemá žiadne klinické príznaky, až kým sa ochorenie nerozšíri mimo postihnuté ovárium alebo malú panvu. Medzi jeho najčastejšie príznaky patria: abdominálny dyskomfort, dyspepsia, pocit zväčšenia objemu abdomenu (ascites) a pocit tlaku v podbruší. Náhle príhody brušné ako ruptúra, alebo torzia nádoru sa vyskytujú sporadicky. Prvým príznakom karcinómu ovária môže byť aj hlboká žilová trombóza dolných končatín a s tým súvisiaca pľúcna embólia. Trombóza vzniká na podklade útlaku panvových žíl, ale taktiež môže súvisieť s hyperkoagulačným stavom pri generalizácii ochorenia. Pri fyzikálnom vyšetrení väčšinou nájdeme známky ascitu a palpovateľnú tumoróznu masu v abdomene, ktorá je rôznej veľkosti a konzistencie. Pri podozrení na nádorové ochorenie vaječníka, je diferenciálna diagnostika v kompetencii gynekológa. Prvou zobrazovacou metódou je ultrasonografické vyšetrenie brucha a malej panvy transvaginálnou a transabdominálnou cestou. Nasleduje CT vyšetrenie brucha a malej panvy za účelom posúdenia rozsahu ochorenia a operability, v prípade nejasností MR vyšetrenie malej panvy. V diferenciálnej diagnostike nádorov ovária má dôležité miesto stanovenie hladín nádorových markerov. Medzi hlavné vyšetrované onkomarkery patria CA 125 a HE4. Marker CA 125 nie je nádorovo špecifický a môže byť zvýšený aj pri nemalígnych ochoreniach ako endometrióza, myómy maternice, ovariálne cysty, patologické procesy pleury, perikardu a peritonea. Za fyziologických podmienok môže byť zvýšený aj počas menštruačného cyklu. Práve pre jeho limitovanú špecificitu a senzitivitu, hlavne

u premenopauzálnych žien, je vhodné vyšetrovať aj tumorový marker HE4 (Human epididymis protein 4). Pomocou sérových hladín CA 125, HE4 a menopauzálneho statusu je možné algorytmom určiť prediktívnu pravdepodobnosť prítomnosti karcinómu ovária, a tak ženy s ovariálnou cystou alebo masou v malej panve rozdeliť do skupiny s vysokým alebo nízkym rizikom karcinómu ovária, na základe čoho je vhodné zvážiť predoperačnú konzultáciu u špecialistu - onkogynekológa. Iné dôležité tumorózne markery, ktoré nám pomáhajú pri diferenciálnej diagnostike sú CA 19-9, CEA a CA 72-4. U mladších žien sú častejšie germinatívne nádory, pre ktoré sú typické onkomarkery humánny choriový gonádotropín (hCG) a alfa fetoproteín (AFP).

LIEČBA

Primárna liečba karcinómu ovária je chirurgická s cieľom kompletného odstránenia tumoru, bez ponechanie makroskopického reziduálneho tumoru. Veľkosť reziduálneho tumoru je spolu so štádiom ochorenia najdôležitejším prognostickým faktorom, preto by primárne operácia mali byť vykonávané v špecializovaných onkogynekologických centrách. Medián prežívania pacientok so suboptimálne vykonanou primárnou operáciou (reziduum >1 cm) je od 16 do 29 mesiacov a u pacientok s optimálne vykonanou operáciou (bez makroskopického tumoru) 26 až 96 mesiacov. Primárny operačný výkon zahŕňa: dolnú strednú laparotómiu, odsatie ascitu alebo výplach na cytologické vyšetrenie, systematické vizuálne a palpačné vyšetrenie malej panvy a abdomenu, hysterektómiu, obojstrannú adnexektómiu, infrakolickú omentektómiu, apendektómiu a maximálny cytoredukčný výkon. U mladších žien s včasným ochorením možno vykonať konzervatívny operačný výkon s úmyslom zachovať fertilitu. Karcinóm ovária je chemosenzitívne ochorenie. Preto je pooperačne takmer u všetkých pacientok s karcinómom ovária indikované podanie systémovej liečby. Iba u 25% pacientok je ochorenie diagnostikované v ranom štádiu s 5 ročným prežívaním 93%. Väčšina má iniciálne pokročilé ochorenie (FIGO IIB, IV) s podstatne horšou prognózou. Len 30% týchto pacientok prežíva 5 rokov,(Tab č.2). Aj keď je chirurgická liečba s pooperačnou chemoterapiou v pokročilom štádiu veľmi efektívna, u 50–75% dôjde k recidíve ochorenia *(Heľpianska et al.,2006)*. Najčastejším miestom recidívy ochorenia je dutina brušná, postihnutie peritonea (karcinomatóza peritonea, ascites), heparu, menej často pľúca, CNS alebo kosti. Rekurentný karcinóm ovária je nevyliečiteľné ochorenie a pacientky podstúpia niekoľko línií paliatívnej chemoterapie. Pri lokalizovanej recidíve môže byť vykonaný chirurgický zákrok. Cieľom liečby je predĺženie celkového prežívania, zlepšenie a ústup symptómov ochorenia, prípadne oddialenie času ich vzniku a zlepšenie kvality života. Kľúčovým liekom v liečbe karcinómu ovária je platina, ktorá sa podávaná buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými cytostatikami. Z ostatných účinných cytostatík sú v klinickej praxi používané: paklitaxel, gemcitabín, topotekan, pegylovaný lipozomálny doxorubicín, cyklofosfamid a iné. Pri daných liekoch sa môžu vyskytnúť nežiadúce účinky, ktoré platia pre chemoterapiu všeobecne ako hematotoxicita s rizikom neutropénie, trombocytopénie a anémie, gastrointestinálna toxicita (stomatitída, hnačka), alopécia. Špecifickejšie sú: známky polyneuropatie, alergické reakcie, bolesti svalov, kĺbov, opuchy končatín, zhoršenie hepatálnych a renálnych parametrov. Je veľmi dôležité tieto nežiadúce účinky včas a správne liečiť, a tým zabezpečiť pacientovi efektívnu a pohodlnú liečbu. V liečbe karcinómu ovária je používaný preparát biologickej liečby, bevacizumab, ktorý inhibuje angiogenézu tumoru. Má iný potenciál nežiadúcich účinkov ako chemoterapia: arteriálna hypertenzia, proteinúria, tromboembolické príhody a veľmi zriedkavo perforácia gastrointestinálneho traktu. Rádioterapia je v liečbe karcinómu ovária aplikovaná len vo výnimočných prípadoch, a to pri metastázach v kostiach alebo CNS.

OBSERVÁCIA

Pacientky s karcinómov ovária by mali byť sledované onkogynekológom a klinickým onkológom. Prvý a druhý rok po skončení primárnej liečby by mala byť vykonaná kontrola každé 3 mesiace, počas 3. roku každé 4 mesiace a počas 4. a 5. roku každých 6 mesiacov. Kontrolné vyšetrenie zahrňna odobratie anamnézy, fyzikálne a gynekologické vyšetrenie a stanovenie onkomarkeru CA 125. Pri klinických príznakoch svedčiacich pre progresiu alebo pri progresii hodnoty CA 125 v dvoch vzorkách vyšetrených po sebe, je indikované vykonanie CT, event PET/CT vyšetrenie.

ZÁVER

Malígne nádory vaječníka majú najvyššiu mortalitu spomedzi všetkých gynekologických malignít. Najväčším problémom je ich neskorá diagnostika. Keďže v súčasnej dobe neexistuje efektívny skríning tohto ochorenia, je žiaduce edukovať pacientky o nutnosti pravidelných preventívnych gynekologických prehliadok.

TABUĽKA Č. 2: Výskyt recidívy ochorenia podľa štádia ochorenia a 5-ročné prežívanie v jednotlivých štádiách.

Štádium ochorenia	počet pacientok v čase stanovenia diagnózy (%)	5-ročné prežívanie	počet pacientok s relapsom ochorenia (%)
Štádium IA, IB (G1,2)	5	80–90%	<5
Štádium I (G3)	20		20
Štádium II	10	45%	30
Štádium III po optimálnej debalkizácii	40	20%	50–60
Štádium III po suboptimálne debalkizácii (>1 cm)	20		70–80
Štádium IV	5	<10%	80–90

TABUĽKA Č. 1: Klasifikácia malígnych nádorov ovária podľa TNM a FIGO klasifikácie.

TNM	FIGO	NÁDOR
Tx		Primárny nádor nemožno posúdiť
T0		Primárny nádor neprítomný
T1	I	Nádor ohraničený na vaječníkoch
T1a	IA	Nádor postihuje jeden vaječník, intaktné puzdro, žiadny nádor na povrchu vaječníka, ascites alebo peritoneálny výplach bez malígnych buniek
T1B	IB	Nádor postihuje obidva vaječníky, intaktné puzdro, žiadny nádor na povrchu vaječníkov, ascites alebo peritoneálny výplach bez malígnych buniek
T1C	IC	Nádor postihuje jednen alebo obidva vaječníky s ruptúrou puzdra, nádor na povrchu vaječníka, alebo malígne bunky v ascite alebo v peritoneálnom výplachu
T2	II	Nádor postihuje jeden alebo oba vaječníky a šíri sa po malej panve
T2a	IIA	Šírenie sa a/alebo implantáty na maternici, a a/alebo vajíčkovody, ascites alebo peritoneálny výplach bez malígnych buniek
T2b	IIB	Šírenie do iných tkanív malej panvy, ascites alebo peritoneálny výplach bez malígnych buniek
T2c	IIC	Šírenie do malej panvy (2a alebo 2b) a prítomné malígne bunky v ascite alebo v peritoneálnom výplachu
T3a/N1	III	Nádor postihuje jeden alebo oba vaječníky s mikroskopickými metastázami na peritoneum a/alebo s metastázami v regionálnych lymfatických uzlinách
T3a	IIIA	Mikroskopické metastázy na peritoneu mimo panvy
T3b	IIIB	Makroskopické peritoneálne metastázy mimo panvy veľkosti ≤ 2 cm
T3c a/alebo N1	IIIC	Peritoneálne metastázy mimo panvy veľkosti > 2 cm a/alebo metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
M1	IV	Vzdialené metastázy, okrem peritoneálnych metastáz

poznamka
Metastázy puzdra pečene klasifikujeme ako T3/štádium III, metastázy v parenchýme pečene ako M1/štádium IV. Pleurálny výpotok musí byť cytologicky pozitívny pre klasifikáciu M1/štádium IV [3].

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Cassidy, J., Bisset, D., Spence, R.A.J. et al : Oxford Handbook of Oncology, 3th edition New York, 2010, ISBN 978-0-19-956373-5
2. DeVita, V.T., Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A.: Cancer, Principles & Pratice of Oncology : Ovarian Cancer, Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tube Carcinoma. Edited by Lippincott Williams & Wilkins Publishing, 7th edition Philadelphia 2005; ISBN 0-7817-4865-8, s.1364-1397
3. Heľpianska, L., Galbavý, Š., Kaušitz, J., et al.: Karcinóm ovária, Bratislava 2006; ISBN 0-7817-4689-2
4. Kaušitz, J., Altaner, Č. (eds.): Onkológia, Veda, Bratislava 2003; 712 ISBN 80-224-0711-0711-9
5. Safaei Diba, Ch., Pleško, I., Hlava, P. (eds.): Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007, Národný onkologický register SR, NCZI 2012, 138 s. ISBN 978-80-89292-27-1.
6. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v23.full.pdf+html

NÁDORY PRIEDUŠIEK, PĽÚC A MEDZIHRUDIA

MUDr.Peter Kasan
Oddelenie klinickej onkológie KPaF I. SZU a UNB
UN Bratislava-Ružinov
kasan@ru.unb.sk

Súhrn

Zhubné nádory priedušiek, pľúc a medzihrudia patria medzi časté ochorenia najmä v populácii mužov, v populácii žien je registrovaná nepriaznivá (stúpajúca) dynamika incidencie. Rozhodnutie o optimálnej liečbe je založené na presnej morfologickej diagnostike a stanovenie deskriptora T,N,M (klinické štádium). Liečba je multimodálna, využívajúca kombináciu chirurgickej intervencie, chemoterapie a rádioterapie. Nádory mediastina sú relatívne zriedkavé, najčastejšími sú nádory thymu.

Summary

Malignat tumors of lung are frequent in male population with slightly decreased incidence, but in female population is registered unfavorable dynamics in disease occurrence. Decision about optimal therapy is based on precise confirmation of descriptors T(tumour),N (node) and M (metastase).Therpy is obviously multimodal, combination of surgery,chemotherapy and radiotherapy. Mediastinal tumours are relatively rare, most frequent are thymic tumors.

ÚVOD

Primárnym nádorom dýchacích a vnútrohrudníkových orgánov v kontexte celospoločenského významu patrí jedno z popredných miest vzhľadom na ich frekvenciu výskytu, nákladov na liečbu a prognózu vyliečenia. Podstatnú časť tvoria zhubné nádory pľúc, priedušiek a pohrudnice (95%) s vysokou incidenciou, prevažne v populácii mužov, vysokými nákladmi na liečbu a neistou prognózou, ktorá závisí od klinického štádia. Liečba je multimodálna, využívajúca operačné výkony, rádioterapiu a chemoterapiu.

Kľúčové slová: nemalobunkový pľúcny karcinóm-malobunko-

vý pľúcny karcinóm-symptómy ochorenia- diagnostika a stanovenie liečebného postupu

Key words: non small cell lung cancer-small cell lung cancer--symptoms of lung cancer-diagnose and therapeutical decision

INCIDENCIA A ETIOPATOGENÉZA

Karcinóm pľúc je najčastejšie diagnostikovaným karcinómom v Európskej únii (viac ako 193 000 ochorení ročne),v USA je dlhodobo na popredných miestach incidencie nádorov (174 000 ochorení),-pričom 15% päťročné prežívanie odráža aktuálne terapeutické možnosti. Posledné údaje o incidencii tohto ochorenia v SR sú k dispozícii za r. 2007: u mužov bola incidencia 71,3 a u žien 18,6/100 tis. obyvateľov (v prepočte na štandardizovanú populáciu 53,5 resp. 10,5/100-tis.obyvateľov)[1]. Výskyt tohto ochorenia u mužov má mierne klesajúcu tendenciu ale v populácii žien narastá, ochorenie u žien je považované za mierne odlišné od ochorenia mužov vzhľadom na spoluúčasť hormonálnych faktorov a zníženú schopnosť metabolizovania karcinogénov vznikajúcich pri fajčení. Prevažuje výskyt pokročilých a metastatických ochorení nad limitovanými štádiami (70% oproti 30%).

Podiel lokálne pokročilých ochorení (III.klinické štádium) a diseminovaných (IV.štádium) prevyšuje nad lokálne limitovanými (I. a II. klinické štádium), čo evidentne znevýhodňuje pacienta vo vzťahu k prognóze dlhodobého prežívania, pretože práve tieto štádia sú považované za neoperovateľné. Príčinou neskorej diagnostiky alebo premeškania potencionálne liečiteľného štádia je nedocenenie stupňa rizika pre ochorenie a ignorovanie klinických príznakov. Relatívne zastúpenie histologických typov sa mení, v ostatných rokoch je nasledovné: adenokarcinómy – 40%, epidermoidné karcinómy – 30%, malobunkové karcinómy – 20%, nediferencované typy – 10%. Incidencia aj mortalita má špecifický výskyt v jednotlivých vekových skupinách , pričom vo veku menej ako 65 rokov má v populácii mužov mierne klesajúcu tendenciu (-3,7%), vo veku viac ako 65 rokov vzrastá (19,4%) a rozdiely sú ešte markantnejšie v populácii žien v rovnakých vekových hladinách[2].

Takmer v 80% je ochorenie spôsobené fajčením tabaku (v podstate suchá destilácia), pri ktorej sa dostávajú do pľúc viaceré chemické látky, ktoré pôsobia ako iniciačné pri karcinogenéze, alebo sú priame karcinogény. Analýza medzinárodných epidemiologických ukazovateľov jednoznačne potvrdzuje, že úmrtnosť s časovým oneskorením sleduje prevalenciu fajčiarskej aktivity v oboch pohlaviach a bol potvrdený vzťah "dávka-odpoveď " medzi intenzitou fajčenia a rozvojom bronchogénneho karcinómu, bez ohľadu na spôsob fajčenia (cigarety sú rovnako rizikové ako fajčenie fajky alebo cigár)[2].

Expozícia azbestom predstavuje ďalšiu z dôležitých príčin vzniku bronchogénneho karcinómu najmä vo vzťahu k hladine vdychovanej koncentrácie, závislosť dávka – riziko sa zvyšuje 1,4 až 2,6-násobne. Pasívne fajčenie predstavuje rovnaké riziko ako fajčenie aktívne a je zodpovedné za 10–12% všetkých ochorení, ohrození sú predovšetkým rodinní príslušníci aktívnych fajčiarov.

Predpokladá sa, že vylúčenie azbestu z priemyselných technológii zredukuje incidenciu karcinómu u pracovníkov týchto odvetví s časovým posunom niekoľkých desaťročí o 23%[3]. Kombinácia azbestovej expozície a aktívne fajčenie hladinu rizika ešte zvyšuje najmä u histologického typu malobunkového karcinómu, menej u adenokarcinómu. Všetky komerčne dostupné formy azbestu (crocidolit, amosit ,chrysotil) môžu byť príčinou všetkých histologických typov a mezoteliomu (zhubného nádoru pohrudnice)[4]. Riziko rozvoja ochorenia v mimoprofesionálnej expozícii je rovnaké a podmienené expozičnou kumulatívnou dávkou. Ďalším rizikovým faktorom je radon (Rn) v okolitom životnom prostredí. Mechanimus iniciovnia spočíva v pôsobení štiepnych produktov radónu, z ktorých dva sú rádioaktívne izotopy s krátkym polčasom rozpadu emitujúce alfa častice. Tieto vytvárajú rádioaktívny aerosol vo vzduchu prostredia, ktorým sa dostávajú do dýchacích ciest, kde sú deponované v epiteli respiračného traktu s iritujúcim efektom na jeho bunky a iniciujúce ich transformáciu [5]. Genetické predispozície tohto ochorenia nie sú presne definované, výskyt je v niektorých rodinách vyšší a pravdepodobne súvisí s geneticky definovaným spôsobom metabolizovania karcinogénov. Rodinná anamnéza frekvencie výskytu ochorenia nás môže upozorniť na „vyššie riziko" u daného pacienta s respiračnými symptómami, ktoré však nie je presne geneticky definované. Chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba pľúc (CHOCHP), ktorá sa pri fajčení vyskytuje takmer pravidelne mechanizmom zápalových radikálov, predstavuje ďalší významný spúšťací faktor (iniciačný faktor) rozvoja ochorenia. Ochorenia pľúcneho parenchýmu s jazvovitým hojením predstavujú ďalší rizikový faktor pri rozvoji ochorenia. Populácia nad 65 rokov, ktorá zažila vyšší výskyt tuberkulózy a bola liečená staršími antituberkulotikami (izoniazid, PAS, streptomycín) s rozsiahlejšími jazvovitými zmenami, je vo vyššom riziku rozvoja karcinómu v jazve (proliferačné reparačné zmeny sa môžu zvrhnúť do nádorového bujnenia).

Klinické príznaky sa objavujú pomerne neskoro, súvisí to s relatívne bezbolestným priebehom iniciálnych štádií. Ochorenie, lokalizované v dýchacích cestách v počiatočnom štádiu nemusí mať žiadne výraznejšie príznaky, veľmi často sa malé nádory zachytia náhodne pri RTG vyšetrení realizovanom z iného dôvodu – najčastejšie pred plánovaným operačným výkonom z iného dôvodu alebo nástupom na kúpeľnú liečbu.

Symptómy sú pomerne nešpecifické a môžeme ich zadefinovať ako celkové alebo lokálne. Medzi príznaky patria: celková slabosť, únava, chudnutie, nepravidelné teploty, ktoré sú však nešpecifické a môžu byť prítomné aj pri iných nádorových ochoreniach. Oveľa signifikantnejšie pre daný typ ochorenia sú symptómy zo strany respiračného traktu: kašeľ alebo zmena intenzity kašľa u fajčiarov, dýchavica, bolesť na hrudníku bez súvisu s námahou, vykašliavanie krvi, príznaky zápalu dýchacích ciest nereagujúce na liečbu(Graf č.1). Lokálne symptómy sú spôsobené zúžením dýchacích ciest nádorom, prerastaním do štruktúr so senzitívnou inerváciou (pohrudnica, rebrá, stavce), narušením sliznice dýchacích ciest nádorom a krvácaním z nej. Napriek závažnosti príznakov, väčšina pacientov ich podceňuje a príznaky pripisuje prechladnutiu či prepracovaniu a návštevu u lekára odkladá. Následkom je postupujúce ochorenie a rozsah v čase zistenia choroby, vo väčšine prípadov neumožní účinnú liečbu.

DIAGNOSTIKA

Do skupiny pacientov s vysokým rizikom rozvoja bronchogénneho karcinómu patria: fajčiari väčšieho počtu cigariet ako 20/deň po dobu 20 rokov a súčasne vek viac ako 45 rokov, bývalí fajčiari, ktorí spĺňajú vyššie uvedené kritéria a doba abstinencie je menej ako 10 rokov a pacienti po vyliečení pľúcneho karcinómu. Skupinu so stredným rizikom tvoria všetci ostatní fajčiari, nespĺňajúci kritéria vysokého rizika, pasívni fajčiari, jedinci s reziduálnymi fibróznymi lé-

ziami na pľúcach a jedinci s chronickými zápalovými ochoreniami dolných dýchacích ciest (chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba).

V primárnej starostlivosti by prístup k pacientom s rôznym stupňom rizika mal byť diferencovaný, v snahe zachytiť možný nádorový proces .Pri manifestácii iniciálnych klinických príznakov, pri optimalizovaní postupu, by sa mal pacient s vysokým rizikom dostať do odborného ústavného zariadenia ihneď, v prípade stredného rizika a symptómu najneskôr do 14 dní pri neúspechu ambulantnej liečby. Základnou diagnostickou metódou je konvenčná RTG snímka pľúc v zadoprednej a bočnej projekcii, ktorou možno zistiť infiltratívne zatienenie časti pľúc, nevzdušnosť časti pľúc (atelektáza) alebo prítomnosť pohrudnicového výpotku. Následnou diagnostickou metódou je diagnostika ochorenia založená na morfologickom stanovení typu nádoru, odber biologického materiálu realizujeme: semiinvazívnnymi metódami (bronchoskopia s biopsiou alebo kefkovým sterom) alebo invazívnymi metódami (transparietálna aspiračná biopsia, videoasistovaná torakoskopia, mediastinoskopia, exploratívna torakotomia).

Najčastejšie využívaným spôsobom je bronchoskopické vyšetrenie, výťažnosť ktorého v kombinácii s lavážou inkriminovanej časti dýchacieho stromu je takmer 80%. V minulosti využívané cytologické vyšetrenie spúta stráca svoj význam pre nízku senzitivitu pri konvenčnom farbení preparátu a nevyhnutným stanovením endoskopického štádia. Potvrdenie alebo vylúčenie diagnózy bronchogénneho karcinómu je potrebné stanoviť v prípade skupiny s vysokým rizikom do 14 dni, u skupiny so stredným rizikom do 21 dní, aby nebola predlžovaná pauza od iniciálnych príznakov až po rozhodnutie o optimálnom postupe.

Na podklade histologického typu rozlišujeme 2 skupiny karcinómov: skupina nemalobunkového typu (NSCLC, non-neuroendokrinné karcinómy) a skupinu malobunkového typu (SCLC, neuroendokrinné karcinómy), ktoré sa od seba líšia iniciálnym výberom liečby. Skupina nemalobunkových karcinómov je podľa rozsahu akceptovaná na lokálnu aj systémovú liečbu, skupina malobunkových karcinómov je považovaná za systémové ochorenie a metódou voľby je chemoterapia vo všetkých štádiách.

Stanovenie klinického štádia ochorenia je nevyhnutné pre stanovenie prognózy pacienta a návrh optimálneho terapeutického postupu - rozsah ochorenia vyjadrujeme kvantitatívne v tzv. TNM klasifikácii, aktuálna verzia (7.verzia UICC-IASLC) zohľadňuje prognostické odlišnosti aj vo vnútri jednotlivých štádií, čo má za následok ich vnútorné členenie. Klinické štádium stanovujeme klinickým vyšetrením, zobrazovacími modalitami - najčastejšie CT vyšetrením samotného nádoru (T), uzlín (N) a pátraním po metastázach (M). Bronchoskopickým vyšetrením stanovujeme endoskopické štádium, ktoré spolu s CT rozhoduje o operabilite alebo inoperabilite nádoru. Pri stanovení štádia nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) je nevyhnutné zrealizovať bronchoskopiu, CT hrudníka a horného brucha, mediastinoskopiu v štádiu postihu lymfatických uzlín N2, N3 .Gamagrafia skeletu a CT mozgu je obligatórne vyšetrenie pred plánovanou chirurgickou intervenciou pri nepriaznivých morfologických faktoroch. Pre stanovenie štádia malobunkového karcinómu (SCLC) je nevyhnutná bronchoskopia, CT hrudníka a horného brucha a CT CNS na vylúčenie extenzívneho štádia. Na podklade rozsahu deskriptora T, N a M stanovujeme štádium ochorenia v rozsahu I–IV, pričom potenciálne radikálne liečiteľné sú štádia I–IIIB, liečba v štádiu IV je iba paliatívna (zmierňujúca symptómy ochorenia) a vyliečenie ochorenia nie je pravdepodobné.

CHIRURGICKÁ LIEČBA

V prípade absencie medicínskej kontraindikácie, je chirurgická liečba realizovateľná v štádiu I-IIIa, pričom za radikálny výkon je považovaná minimálne lobektomia, klinovitá resekcia je realizovaná výnimočne .V štádiu IIIa (N2) je indikovaná neoadjuvantná chemoterapia (2–4 cykly kombinovanej liečby s obsahom platinového prípravku).V prípade pozitivity jednotlivých etáží uzlín v mediastine je potrebné kompletné vyšetrenie lymfatických uzlín v rozsahu hilových a mediastinálnych lymfatických uzlín N1 alebo N2. Významným prognostickým znakom je pomer vyšetrených a pozitívnych lymfatických uzlín, väčší počet pozitívnych lymfatických uzlín je nepriaznivý prognostický faktor [6].

EXTERNÁ RÁDIOTERAPIA

V prípade kontraindikácie radikálneho chirurgického výkonu, je indikovaná NSCLC radikálna externá rádioterapia v štádiu IIIb s indukčnou chemoterapiou a u štádia IIIa po individuálnom zvážení, pričom sa aplikuje individuálny tvar polí s bezpečnostným lemom +2 cm, ochranným lemom 1 cm v prípade uzlín s celkovou dávkou 60–66 Gy (Gray- jednotka radiačnej dávky). Pooperačná rádioterapia je rezervovaná pre pozitívne štádia N2 (zväčša IIIa štádium) technikou 2P-3P individuálne tvarovaných polí v dávke 50–60 Gy 3–4 týždne po operačnom výkone. V prípade N1 je indikovaná pri pozitívnom resekčnom okraji (resp. tesne naliehajúcom tumore na resekčný okraj) s rovnakou radiačnou dávkou. Hrotový karcinóm (superior sulcus tumor) vyžaduje aplikáciu 10x3 Gy na supraklavikuly, sternom a príslušný horný lalok s následným restagingom (CT, digitálna substrakčná angiografia alebo angioCT), v prípade inoperabilného nálezu s pokračovaním do TD 60,0 Gy, v prípade resekabilnej choroby s následným operačným výkonom s dostatočnou radikalitou [6].

CHEMOTERAPIA BRONCHOGÉNNEHO KARCINÓMU

Neoadjuvantná chemoterapia nemalobunkového pľúcneho karcinómu (pred operačným výkonom) je indikovaná v štádiu IIb, IIIa a IIIb. Sú podávané kombinované režimy na báze platiny, pričom sú využívané cytostatiká s dokázanou efektivitou u nemalobunkového pľúcneho karcinómu (vinorelbin, vinblastin, docetaxel, paclitaxel, gemcitabín). V štádiu IIIb, v prípade zníženia štádia na IIIa, možno zvažovať operačný výkon. V prípade nezníženia, pokus o radikálnu liečbu pokračuje radikálnou rádioterapiou. Po chirurgickom radikálnom výkone adjuvantná chemoterapia v štádiu Ib, II a IIIA je aplikovaná ako štandardný spôsob pooperačného zaistenia. V štádiu IIIa by mal byť použitý režim efektívny v neoadjuvantnej aplikácii (režimy na báze cis alebo karbo platiny v kombinácii s novšie generačnými cytostatikami).

Chemoterapia malobunkového karcinómu pre limitované a extenzívne ochorenie sa výraznejšie nelíši, sú používané štandardné režimy obsahujúce antracyklínové cytostatiká, platinu, etoposid, ifosfamid v počte 4–6 cyklov s časovaním rádioterapie u limitovaného ochorenia po 1 cykle. Profylaktická kraniálna iradiácia (preventívne ožiarenie mozgu) je individuálna u oboch foriem ochorenia, pričom treba zvažovať individuálne aspekty daného pacienta. Podávanie chemoterapie sa riadi štandardnými pravidlami podávania cytostatickej liečby, s rešpektovaním laboratórnych kritérií pre podávanie (krvný obraz, kreatinin+klírens, ast, alt ,gmt,ekg) a ostatných kritérií toxicity.

Toxicita chemoterapie je najčastejšie hematologická (neutropénia a trombocytopénia), obvykle ju však registruje ošetrujúci onkológ, v prípade teplôt alebo krvácania (epistaxa, kožné petechie) je vhodné pacienta, liečeného chemoterapiou, odoslať na špecializované pracovisko [6].

CIELENÁ LIEČBA

Cielená liečba predstavuje nový spôsob liečby prevažne metastatického ochorenia liekmi, ktoré sú vo svojej povahe monoklonálne protilátky alebo inhibítory tyrozín-kinázovej domény. Monoklonálna protilátka, využívaná prevažne v liečbe adenokarcinómov, bevacizumab, inhibuje tvorbu nových ciev v nádore a v iniciálnej fáze liečby sa pridáva k chemoterapii. Výber pacienta na tento typ liečby je veľmi striktný a nie je vhodný pre všetkých pacientov [7]. Najčastejšími nežiaducimi účinkami je krvácanie, vzostup krvného tlaku, najmä pri nie optimálne kontrolovanej hypertenzii a albuminúria. Inhibítory tyrozín-kinázovej domény sa v iniciálnej liečbe využívajú u pacientov so špecifickými mutáciami na 7 chromozóme a vyžadujú špeciálne molekulárno-genetické vyšetrenie. Najčastejším nežiaducim účinkom je kožná vyrážka na tvári a hrudníku rôznej intenzity a hnačky, ktoré môžu byť príčinou dehydratácie pacienta [8,9].

Monitorovanie liečby malobunkového karcinómu je realizované v pomerne krátkych intervaloch, pričom, popri klinických vyšetreniach, je dôležité sledovanie markeru NSE v prípade iniciálnej pozitivity, usg vyšetrenie orgánov brušnej dutiny by malo byť realizované 1-krát/mesiac, bronchoskopia a CT vyšetrenie 1-krát/6 mesiacov. Monitorovanie liečby nemalobunkového karcinómu sa liši iba spektrom markerov (používané sú CEA,Cy 21-1 a ďalšia paleta markerov: Ca 72-4,TPS)

NÁDORY MEDIASTINA

Mediastinum (medzihrudie) predstavuje priestor, ktorý nie je jednoznačne definovaný anatomickými štruktúrami, jeho ohraničenie je kraniálne stavcom Th 1, laterálne pleurou, ventrálne sternom a distálne bránicou. Obvykle sa v priestore člení na horné, predné, stredné a zadné mediastinum. Vzhľadom na množstvo prítomných štruktúr je častou lokalizáciou nádorov, z ktorých je časť benígnej povahy (75%), minoritné sú malígne nádory (25%, z toho 1/5 pripadá na primárne karcinómy).

KLINICKÁ MANIFESTÁCIA

Nádory v mediastinálnej lokalizácii sú často asymptomatické a zachytené náhodne. Pri väčšom rozsahu (60% pacientov) spôsobujú retrosternálnu bolesť, dýchavicu pri tlaku na veľké dýchacie cesty, dysfagiu, parézu bránice alebo syndróm hornej dutej žily ak je objemný tumor lokalizovaný v hornom mediastine (Tab č.2).

Stanovenie diagnózy vyžaduje takmer vo všetkých prípadoch morfologické stanovenie (najmä lymfómy – histológia je závažným prognostickým faktorom a určuje stratégiu liečby). Histologizácia si vyžaduje chirurgický prístup – mediastinoskopiu, mediastinotómiu alebo thorakotómiu v prípade inváze do okolitých štruktúr. Jedinou výnimkou sú nonseminómové germinatívne nádory, ktoré majú typický CT obraz v prednom mediastine a ak ide o nádor u mladého muža s markerovou pozitivitou HCG a AFP -toto trias je akceptované ako patognomické a diagnóza je akceptovaná aj bez morfológie.

Germinatívne nádory sú v 50% tvorené primárnymi seminómami, v 20% benígnymi teratómami (s tendenciou malígneho zvratu v 20%) a v 30% non-seminómovými nádormi.

Malígne seminómy majú signifikantne zvýšenú hladinu HCG a normálnu hladinu AFP, sú extrémne citlivé na chemoterapiu, ktorá je metódou liečebnej voľby, používané sú kombinované režimy na báze platiny. Reziduá tkaniva nad 3 cm sú častým zdrojom recidívy a preto musia byť extirpované. V prípade včasnej recidívy je aplikovaná rádioterapia s dobrým efektom.

Non-seminómy sú tvorené v 70% čistými formami chorionkarcinómu, embryonálneho karcinómu, teratokarcinómu, karcinómu zo žĺtkového vaku alebo zmiešanými typmi v 30%. Ide o nádory so zlou prognózou, 95% pacientov má v čase diagnózy vzdialené metastázy. Liečba spočíva v chemoterapii na báze platiny v kombinácii s etopozidom, bleomycínom alebo ifosfamidom. Kompletné remisie sú dosahované v 50%, dlhodobo prežíva 40%, prevažne pacienti dobre odpovedajúci na liečbu.

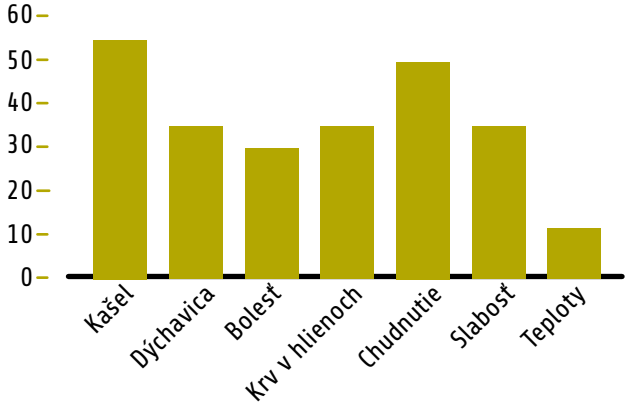
Neurogénne nádory sú najčastejšie lokalizované v zadnom mediastine a kosto-vertebrálnom uhle, malígne varianty sú častejšie v detstve (neuroblastóm). Tieto lézie majú pôvod v sympatikových a periférnych nervoch alebo embryonálnych neurogénnych zvyškoch, najčastejší je výskyt neurofibrómu, ganglioneurinómu, neurilemómu.

Nádory thymu – thymómy, sú tvorené nádorovými epitelovými bunkami s prímesou T lymfocytov, lokalizované najčastejšie v hornom a prednom mediastine. Podľa zastúpenia jednotlivých zložiek sa vyskytuje ako zmiešaný lymfoepitelový, lymfocytový, epitelový a vretenobunkový typ. Malígne varianty majú relatívne dobrú prognózu, pri liečenom ochorení, prežíva 50–60% desať rokov. Prognóza sa zhoršuje, ak ide o veľmi objemný nádor s infiltráciou okolitých štruktúr, päťročné prežívanie je na úrovni 30%.

Ak nádor autosenzibilizuje T lymfocyty proti acetylcholínovým zakončeniam neurónov organizmu, môže sa vyvinúť myastenický syndróm (40%). Zriedkavými, ale možnými nádormi s thyme, sú karcinóm, karcinoid, Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm.

Chirurgická liečba (dostatočne radikálna) je akceptovaná ako liečba I. línie (82% dlhodobo prežíva s kompletnou resekciou nádoru), rádioterapia dopĺňa chirurgickú liečbu najmä u invazívnych foriem v dávke 30–60 Gy. Kombinované chemoterapeutické režimy – platina+adriamycín+vincristín+steroid dosahujú pomerne vysoký podiel liečebných odpovedí s 50% kompletnou remisiou aj u agresívnych a diseminovaných foriem. Karcinóm thymu je odlišnou nozologickou jednotkou, jeho liečba je multimodálna, chirurgické riešenie je preferované a dopĺňané pooperačnou rádioterapiou.

GRAF Č. 1: Klinické príznaky karcinómu pľúc (výskyt v %).



TABUĽKA Č. 1: Stanovenie štádia pľúcneho karcinómu na podklade hodnoty deskriptorov T,N,M. a spôsob výberu liečby.

ŠTÁDIUM	T	N	M	TYP LIEČBY
okultný ca	X	0	0	
0	in situ	0	0	Chir.výkon
IA IB	1a,b 2a	0 0	0 0	Chir.výkon +adjuvantná chemoterapia IB
IIA IIB	1a,b 2a 2b 2b 3	1 1 0 1 0	0 0 0 0 0	Chir.výkon +adjuvantná chemoterapia
IIIA IIIB	1a,b 2a,b 3 akékoľvek T 4	2 2 1,2 0,1 3 2	0 0 0 0 0	Predoperačná chemoterapia rádioterapia
IV	akékoľvek T	akékoľvek N	1	Paliatívna chemoterapia

TABUĽKA Č. 2: Nádory mediastina.

ČASŤ MEDIASTINA	TYP NÁDORU
horné mediastinum 30%	lymfómy, nádory štítnej žľazy, nádory thymu, bronchogénne cysty. adenómy príštitných teliesok
predné mediastinum 20%	lymfómy, nádory thymu, germinatívne nádory, nádory štítnej žľazy, lipómy
stredné mediastinum 20%	lymfómy,bronchogénne cysty, sarkoidóza, metastázy bronchogénneho karcinómu, metastázy iných karcinómov
zadné mediastinum 30%	neurogénne nádory, lymfómy, nádory pažeráka, feochoromocytóm, paraganglióm

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007. NCZI Bratislava 2012
2. Mc Kenna JW, Massez MM:International control of smoking and the US experience. Chest 89 (suppl.4):2206, Str.2218, 1986
3. Hodgson JT, Jones RD: Mortality of asbestos workers in England and wales 1971–1981.Br J Med 43:1158–1164. 1986
4. 7Kjus H,Skjaerven R, Langard S,Lien JT, Aamodt T:A case referent study of lung cancer, occupational exposure and smoking I:Comparison of title based and exposure based occupational information.Scand J Work Environ Health 12:193–202,1986
5. 7O´Riordan,M:Natural radiation: How to live with radon. Nature 331:302,1998
6. Kolektív autorov:Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a liečbu pľúcneho karcinómu v Slovenskej republike. Účelová publikácia Slovenskej pneumologickej a Slovenskej onkologickej spoločnosti. Bratislava 2010
7. Sandler A, Gray R,Perry C, Brahmer J,Schiller J. et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small–Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542–2550.
8. EMEA. EPAR Tarceva, 2013.
9. EMEA. EPAR Iressa, 2013.

MALÍGNY MELANÓM

MUDr. Hlavatá Zuzana, PhD.
Oddelenie klinickej onkológie
Národný onkologický ústav, Bratislava
zuza.hlavata@gmail.com

Súhrn

Incidencia malígneho melanómu má celosvetovo vzostupnú tendenciu a prognóza pacientov s vyšším rizikom recidívy naďalej zostáva nepriaznivá napriek mnohým snahám. Štandardnou liečbou melanómu hrubšieho ako 2 mm, či už s postihnutím alebo bez postihnutia spádových lymfatických uzlín, je chirurgia a následná zaisťovacia liečba IFN podľa zváženia rizikových faktorov. Pacienti s metastatickým melanómom majú zlú prognózu a 5-ročné prežívanie okolo 5%. Na poli molekulárnej biológie sa objavujú mnohé pokroky, pričom sme svedkami ich uplatnenia sa aj v klinickej praxi. Molekulárnou analýzou tumorov boli odhalené špecifické „vedúce" signálne dráhy v melanómoch, ktoré sa stávajú cieľom liečby. Máme k dispozícii výsledky štúdií s dvoma novými liekmi pre pacientov s metastatickým ochorením. Ipilimumab je monoklonová protilátka namierená voči CTLA-4 receptoru lymfocytov s inhibičným účinkom. Druhým liekom je vemurafenib, pôsobiaci ako selektívny inhibítor u mutovanej formy BRAF melanómov.

Kľúčové slová: prognostické faktory, spádové lymfatické uzliny, liečba melanómu

Summary

The incidence of melanoma is increasing worldwide, and the prognosis for patients with high-risk remains poor despite a lot of efforts. Standard treatment for patients with primary melanoma thicker than 2mm with or without regional metastases to lymph nodes is surgery followed by adjuvant IFN therapy considering the risk factors. Patients with metastatic melanoma have a poor prognosis with a 5 year surival rate of about 5%. There are many advances in the field of molecular biology to utilize the outcomes in clinical practice. However, molecular analysis of tumors has revealed specific „driving" pathways in melanomas that have become targets for therapy. Results of two new experimental agents have recently been reported for the treatment of patients with this disease. Ipilimumab, an antibody against the inhibitory lymphocyte receptor, CTLA-4. Vemurafenib, an inhibitor of mutated BRAF melanoma, is the second one.

Key words: prognostic factors, sentinel lymph nodes, treatment of melanoma

ÚVOD DO PROBLEMATIKY - MALÍGNY MELANÓM

Malígny melanóm je jedným z najzhubnejších nádorových ochorení, napriek tomu, že tvorí len asi 2% malignít, je príčinou až 90% úmrtí na kožné nádory. Vzniká malígnou premenou melanocytov, buniek bazálnej vrstvy epidermis, ktoré tvoria pigment melanin.

EPIDEMIOLÓGIA

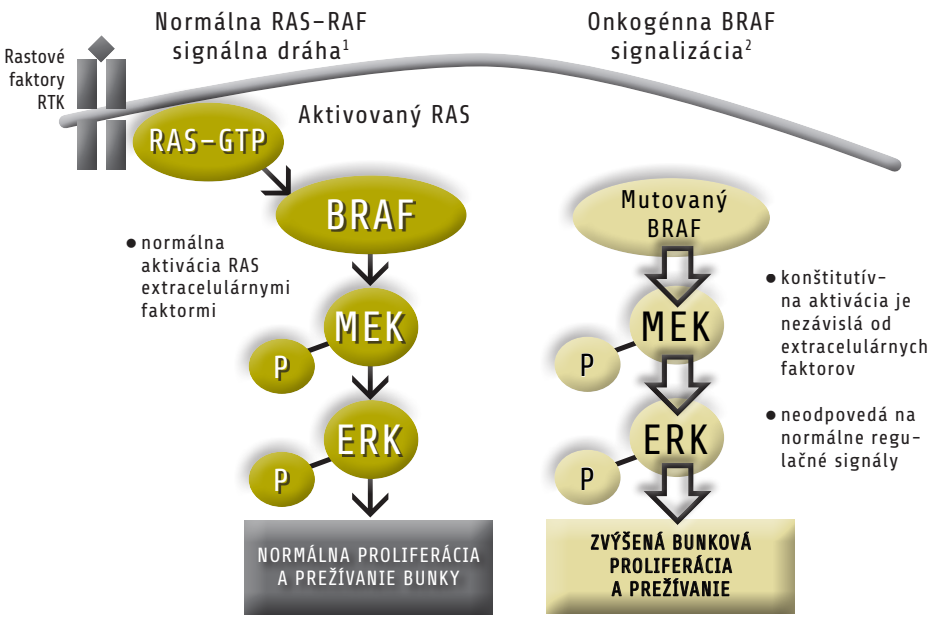
Celosvetovo má malígny melanóm vzostupnú incidenciu, hlavne u bielej populácie. Najvyšší výskyt je v Austrálii, a to 50–60/100 000 obyvateľov, v krajinách strednej Európy je to 10–14/ 100 000 obyvateľov. Na Slovensku v r. 2006 bolo u mužov 307 novodiagnostikovaných malígnych melanómov a u žien 305.

ETIPATOGENÉZA

Nadmerné, opakované alebo aj jednorazové vystavenie sa slnečnému žiareniu je akceptované vo všeobecnosti ako rizikový faktor pre vznik melanómu. Z enviromentálnych faktorov je expozícia ultrafialovému žiareniu, hlavne v detstve jediným faktorom. Z ďalších je to kožný fototyp (I,II), prítomnosť dysplastických névov (100□), imunosupresia (HIV). Genetická dispozícia, aj vzhľadom na výsledky genetických štúdií v poslednom období, ktoré odhaľujú etipatogenézu ochorenia, zohráva tiež dôležitú úlohu. Mutácie viacerých génov a chromozómové aberácie sú spoluzodpovedné za vznik melanómu. U FAMMM-syndrómu (Familial atypical multiple mole and melanoma) je napr. prítomná mutácia CDKN2A (cyklín dependentná kináza 2A), ktorá hrá centrálnu úlohu. Familiárny výskyt je približne 2–5%, pričom, ak v rodine majú dvaja a viacerí členovia malígny melanóm či početné dysplystické névy, je príbuzný s dysplastickými névami celoživotne vystavený až 100% riziku vzniku melanómu. Tento môže vzniknúť de novo alebo z už preexistujúcich névov.

V onkogenéze sa stale viac skúmajú intracelulárne dráhy, ktoré sú zodpovedné za vznik a progresiu nádoru. Výsledky mnohých experimentálnych prác nakoniec nájdu uplatnenie v praxi, pričom reflektujú tieto odhalené mechanizmy použijúc ich v liečbe. Je dávnejšie známe, že približne 40–60% melanómov má BRAF mutáciu, čo vedie ku stálej aktivácii dráhy MAPK (mitogen activating phosphate kinase) a asi 90% z týchto mutácií je spôsobených substitúciou kyseliny glutámovej za valín na kodóne 600 (BRAF V600E), ale môžu sa vyskytovať aj iné aktivujúce mutácie. Táto skutočnosť zohráva v patogenéze časti melanómov zdá sa dominantnú úlohu, je považovaná za „vedúcu" dráhu, intracelulárnu kaskádu reakcií nekontrolovaného melanómového bujnenia.

RAS – RAF SIGNÁLNA DRÁHA



RTK=receptor tyrozín kinázy; GTP=guanozín trifosfát; ERK=kináza spojená s extracelulárnym signálom; MEK=MAP (mitogén-aktivovaný proteín)

1. Garnett MJ, et al. Cancer Cell 2004;6:313–9.
2. Wan PTC, et al. Cell 2004;116:855–67

KLINICKÝ OBRAZ

Ložisko malígneho melanómu je podozrivé určitými morfologickými charakteristikami, stanovené pravidlom klinika :"ABCD"

A – asymmetry – asymetria
B – border – nejasné nepravidelné ohraničenie
C – color – zmes farieb od tmavohnedej, červenohnedej, fialovej, čiernej ale aj depigmentácia
D – diameter – priemer väčší ako 6 mm

Každý podozrivý névus by mal byť vyšetrený dermatológom pred chirurgickým odstránením. Každý odstránený nevus by mal byť histologizovaný. Každý histologizovaný melanóm by mal byť konzultovaný na onkologickom pracovisku, kde sa danej problematike rutinne venujú.

DIAGNOSTIKA

Hlavnú úlohu pri stanovení diagnózy má patológ, ale skúsený onkodermatológ vie podľa spresnenia dermatoskopom (epiluminescenčný mikroskop) rozlíšiť typické melanómové ložisko. Takáto informácia je dôležitá pre chirurga, ktorý odstraňuje susp. nevus s presne stanoveným bezpečnostným lemom v závislosti od veľkosti ložiska.

Dôležitá pre prognózu ochorenia, z hľadiska primárneho ložiska, je hrúbka infiltrácie v mm (Breslow), hĺbka inváze (Clark level I-V), prítomnosť ulcerácie, mitóz, čisté resekčné okraje.

Rozlišujeme tieto základné typy melanómov:

Superficial spreading melanoma – povrchovo sa šíriaci melanóm (SSM). Je zastúpený v 60–70%. Vzniká v pereexistujúcom néve. Sú to najčastejšie ploché lézie s horizontálnym rastom. Zafarbenie je hnedé, čierne až červené, príp. svetlofialové. Najčastejšie je u žien na dolných končatinách, u mužov na trupe.

Nodular melanoma-nodulárny melanóm (NM). Je zastúpený v 10–30%. Vzniká de novo. Je agresívnejší, nemá horizontálnu, iba vertikálnu fázu rastu. Väčšinou je pologuľovitý alebo polypoidný, pripomína čiernu alebo červenočiernu malinu, veľkosti do 2 cm.

Lentigo maligna melanoma-lentiginozny melanóm (LMM). Býva zastúpený v 4–10%. Má nerovnakú náchylnosť k tvorbe metastáz, je najmenej malígny. Typický je pomalý vývoj, až l5 rokov. Postihuje staršie osoby. Je lokalizovaný najmä na tvári. LMM má fázu bez invázie do dermis - lentigo malígna. Zafarbenie je typické hrdzavohnedé.

Acral lentiginous melanoma-akrálny melanóm (ALM). Je zastúpený v 2–8% všetkých melanómov. U černochov v 35–60%. Je lokalizovaný v akrálnych častiach tela, je vysoko agresívny. Býva rôzne zafarbený s odtieňmi hnedej, červenohnedej, fialovej, čiernej farby až depigmentácie. Zriedkavými typmi sú: desmoplastický melanóm, amelanotický melanóm a polypoidný melanóm.

PROGNÓZA A STAGING

Malígny melanóm diagnostikovaný a odstránený včas, teda v štádiu I, II, čo býva do 90% melanómov, má 10-ročné prežívanie okolo 70–85%. Riadime sa ako obyčajne pri nádoroch TNM klasifikáciou. Diseminuje najčastejšie lymfatickou cestou, až 70% recidív je lokoregionálnych. Preto u melanómov nad 1 mm sa štandardne vykonáva vyšetrenie „strážnej uzliny" – sentinel lymph node biopsy (SLNB), aby sme stanovili presný rozsah ochorenia, pre rizikovosť recidívy a celkovú prognózu prežitia. Pri postihnutí aj regionálnych lymfatických uzlín sa 10-ročné prežívanie rapídne znižuje na menej ako 50%. Pacienti s diseminovaným ochorením majú veľmi zlú prognózu, i keď s príchodom nových liekov – tzv. cielených molekúl – sa vyhliadky na celkové prežívanie zlepšili na viac ako jeden rok.

LIEČBA

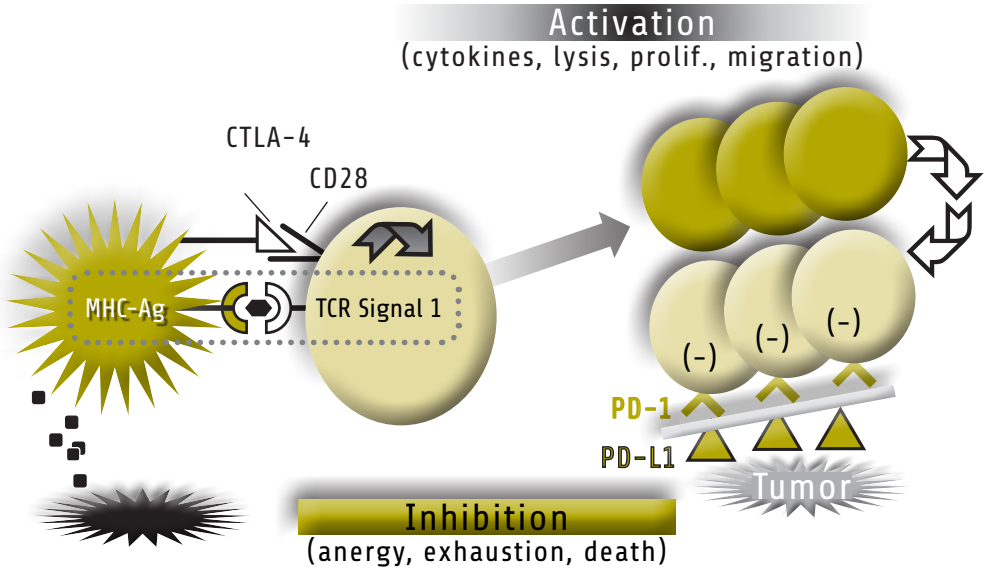
Doposiaľ sa za jedinú kuratívnu liečbu považovalo chirurgické odstránenie melanómového ložiska. Ochorenie je rádiorezistentné, preto ožarovanie má miesto len ako modalita odstraňujúca, príp. zmenšujúca symptómy pokročilého ochorenia, napr. rádioterapia mozgových či lentikulárnych metastáz. Keď už je ochorenie metastatické, s postihnutím viacerých lokalít, podáva sa systémová liečba. Liečba nádorových ochorení je nesmierne progresívna. Kým pred dvoma rokmi sme o melanóme hovorili ako o chemorezistentnom ochorení, vďaka neustálemu vývoju nových molekúl máme už v liečbe dve nové platformy s dosahom na predĺženie celkového prežívania.

Pôvodne podávané cytostatiká na báze dakarbazínu postupne vytesňuje jednak imunoterapia a jednak cielená liečba na blokovanie MAPK dráhy.

Pri liečbe dakarbazínom je len približne 10% objektívnych odpovedí, tolerancia liečby je dobrá a toxicita nízka, ale aj efektivita.

Imunoterapia stojí dlhodobo v centre pozornosti liečby melanómu. Vysoké dávky IL-2 (interleukin 2) sú určené pre pacientov s dobrou prognózou (pľúcne mts a LAP) a dosahujú dlhodobé kompletné remisie, za cenu extrémne vysokej toxicity. Režim sa používa hlavne v USA, je menej akceptovaný v európskych krajinách. V zaisťovacej liečbe po resekcii malígneho melanómu s vyšším rizikom recidívy ochorenia sa používa IFN-□ (interferon □), podáva sa 1-ročná liečba. Pacient si trikrát týždenne podkožne aplikuje IFN a mesačne sa kontroluje miera myelosupresie, hepatotoxicita, metabolické poruchy (lipidový metabolizmus, hormóny ŠŽ), ktoré bývajú najčastejšou toxicitou. V klinickom obraze dominuje únava, nechutenstvo, chudnutie. Vo všeobecnosti sa dá povedať, že zámerom imunoterapie je hlavne odblokovať potlačenú protinádorovú imunitu. V protinádorovej imunite existuje pravdepodobne niekoľko "checkpointov" – kontrolných bodov, ktoré sú zodpovedné za nekontrolovanú progresiu nádorového ochorenia. Za posledné dva roky sa do klinickej praxe pre diseminované ochorenie dostávajú hlavne protilátky voči CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) a PD-1 (programmed death -1), či PDL-1(programmed death ligand-1). Zdá sa, že tieto lieky sú schopné navodiť dlhodobé remisie s cieľom definitívneho vyliečenia. Toxicita spočíva hlavne vo vystimulovaní imunitnej reakcie v podobe autoimúnneho ochorenia – hepatitídy, kolitídy, endokrinopatií (vrátane závažnej hypofyzitídy, tyreoiditídy), oftalmopatií a rôznych foriem kožnej toxicity. Ako je vyššie uvedené, druhou odlišnou platformou pre liečbu metastatického melanómu, ale len s BRAF génovou mutáciou, je liečba inhibítormi na viacerých úrovniach MAPK dráhy (BRAF a MEK inhibitory). Ide o tzv. malé molekuly, inhibítory tyrozínkináz, väčšinou v p.o. forme na báze denného užívania, ktoré navodzujú rýchlu a masívnu odpoveď (okolo 60%), aj u pacientov s extrémne veľkou náložou ochorenia. Problémom je však vznik rezistencie, takže zatiaľ neboli publikované dáta o dlhodobom dosahovaní remisií. I tak je táto liečba účinnejšia ako pôvodná necielená chemoterapia. Dominantnou toxicitou sú rôzne prejavy na koži – od rašu, pruritu, fotosenzitivity, exantémov, zmeny farby vlasov, alopécie až po vznik skvamocelulárneho karcinómu kože, ďalej slabosť, bolesti kĺbov, poruchy hepatálnych funkcií. Môžme však jednoznačne povedať, že v pôvodne na liečbu rezistentnom melanóme s extrémne nepriaznivou prognózou pri diseminácii, dochádza k rýchlym zvratom, kedy pri načasovaní a zvolení správnych liečebných modalít dokážeme účinne predĺžiť prežívanie.

ÚLOHA CTLA-4 A PD-1 V SUPRESII ANTITUMOROVEJ IMUNITY



ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Chakameh Safaei Diba, Plesko I, Hlava P. Incidencia zhubných nádorov v SR 2006, Národný onkologický register SR, 2010
2. Puzanov I, Hlavatá Z. Zelboraf: Prelom v liečbe metastatického melanómu. Onkológia S4,2012
3. Benca J, Havrankova M, Hlavata a kol. Klinické odporúčania a postupy pre diagnostiku, liečbu a sledovanie pacientov s malígnym melanómom kože.
4. Simeone E, Ascierto P. Immunomodulating antibodies in the treatment of metastatic melanoma: the experience with anti-CTLA-4, anti-CD137, and anti-PD1. J Immunotoxicol. 2012 Jul-Sep;9(3):241–7
5. Garraway LA, Chin L. Molecular Biology of Cutaneous Melanoma In: Cancer. Principles Practice of Oncology, 9th edition. Eds. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA., Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia 2011

ZHUBNÉ NÁDORY HLAVY A KRKU

MUDr. Klaudia Gočárová, PhD.
Interná onkologická klinika
Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava
kgocar@ousa.sk

Súhrn

Nádory hlavy a krku predstavujú heterogénnu skupinu nádorov s blízkou topografickou lokalizáciou. Z malígnych nádorov ide najčastejšie o epitelové nádory – skvamocelulárny karcinóm. Za najvýznamnejší rizikový faktor sa považuje fajčenie a alkohol, spolu majú synergický účinok. V poslednom období sa zvyšuje výskyt HPV pozitívnych nádorov, predovšetkým v oblasti orofaryngu. Prognóza závisí od viacerých faktorov, kľúčovým je štádium ochorenia a celkový stav pacienta. V liečbe sa uplatňuje multimodálny prístup. Základom je chirurgická liečba s následnou (chemo)rádioterapiou alebo primárna chemorádioterapia. Chemoterapia samotná má len paliatívne postavenie. Napriek agresívnej liečbe 50–60% pacientov s lokálne pokročilým ochorením v priebehu 2 rokov zrecidivuje. Observácia je dôležitá u pacientov liečených s kuratívnym zámerom.

Kľúčové slová: nádory hlavy a krku, rizikové faktory, rádioterapia, systémová liečba

Head and neck cancer

Summary

Head and neck cancer represent a heterogeneous group of tumours with near anatomic localization. Squamous cell carcinoma is predominant histological type. The main risk factors are alcohol and tobacco abuse, their effects seem to be synergistic. The incidence of HPV positive cancers, especially those located in the oropharynx, has been on the rice in last years. Prognosis is influenced by many factors, but disease stage and performance status are considered key. Treatment is applied in a multimodal approach. Primary surgery followed by (chemo)radiation, or primary chemoradiation, are standard treatment options. Chemotherapy is only paliative. Despite agressive treatmeant, 50–60% of patients with locally advanced disease will present locoregional and/or distant relapse within 2 years. Follow-up is important in patients treated with curative intent.

Key words: head and neck cancer, risk factors, radiotherapy, systemic therapy

ÚVOD

Nádory hlavy a krku predstavujú skupinu nádorov s blízkou topografickou lokalizáciou. Patria sem nádory dutiny ústnej a jazyka, nosovej dutiny a prínosových dutín, nádory hltana (nosohltan, orofarynx a hypofarynx), nádory laryngu a slinných žliaz (Obr č.1). Z malígnych nádorov ide najčastejšie o epitelové nádory – karcinómy (90%). Z histogeneticky odlišných malígnych novotvarov sú v tejto oblasti relatívne časté malígne lymfómy a uzlinové metastázy rôznych solídnych nádorov zo vzdialených oblastí. Vzácne sa vyskytujú zhubné nádory mezenchýmového pôvodu (sarkómy). Spoločnou charakteristikou nádorov hlavy a krku je tendencia k lokálnemu šíreniu, so včasným vznikom metastáz v regionálnych uzlinách. Naproti tomu vzdialené metastázy sú relatívne vzácne a sú prevažne v pľúcach. Pre nádory hlavy a krku bola vyslovená teória o zvýšenej vnímavosti tkanív tejto oblasti ku kancerogénnym podnetom („field cancerization"), čo potvrdzuje aj relatívne častý výskyt druhých primárnych ložísk (ročný výskyt 3–7%).

EPIDEMIOLÓGIA

Nádory hlavy a krku sú šiestym najčastejším nádorovým ochorením, ročne je zaznamenaných približne 560 000 nových prípadov celosvetovo *(Jemal et al,2008)*. V Slovenskej republike (SR) je podľa údajov z národného onkologického registra z roku 2007 incidencia u mužov 32/100 000 (1098 prípadov/rok) a u žien 4,4/100 000 (194 prípadov/rok). V SR je incidencia jedna z najvyšších v EU (NCZI). Celosvetovo incidencia nádorov hlavy a krku kopírovala ročnú konzumpciu cigariet, s maximom v rokoch 1970 s následným trvalým poklesom. U mužov bielej rasy mladších ako 60 rokov bol pozorovaný odlišný priebeh, so vzostupom orofaryngeálneho karcinómu (18% v roku 1973 a 31% v 2004). Pri porovnaní jednotlivých lokalít v oblasti hlavy a krku sa odhaduje vzostup výskytu orofaryngeálnych malignít o 1,9% ročne, zatiaľ čo incidencia nonorofaryngeálnych karcinómov zostáva stabilná alebo klesá *(Joseph et al,2011)*.

ETIOPATOGENÉZA

Etiológia nádorov hlavy a krku nie je známa, v patogenéze sa uplatňuje niekoľko rizikových faktorov. Medzi najvýznamnejšie patrí fajčenie, a to nielen fajčenie cigariet, ale aj cigár a fajky, eventuálne aj žutie tabaku. Za kancerogénne sa považuje aj fajčenie marihuany, ktorá obsahuje vysokú koncentráciu dechtovitých látok. Rozhodujúcim faktorom je pravdepodobne koncentrácia kancerogénnych látok v slinách. Tabakové karcinogény ako nitrózoamíny a benzpyrény spôsobujú zmeny guanínových nukleotidov pozorovaných v mutáciách p53 u skvamocelulárnych karcinómov. Významným promótorom kancerogenézy je tiež alkohol, pričom spolu s tabakom má synergický účinok. Účinok alkoholu je menej jasný, ale pravdepodobne pôsobí po metabolizácii na acetaldehyd poškodzovaním DNA a vychytávaním glutatiónu, ktorý je dôležitý v detoxikácii karcinogénov. Stravovacie návyky sú ďalším rizikovým faktorom, predovšetkým nízky príjem vlákniny a vitamínov (hlavne skupina A). Orálna hygiena a stav dentície tiež môžu prispievať k zvýšenému riziku vzniku nádorov. Ďalšími rizikovými faktormi sú vírusové infekcie, Ebstein-Barrovej vírus (EBV) pre karcinóm nosohltana, humánny papiloma vírus (HPV) pre karcinóm orofaryngu alebo herpes vírusy pre nádory dutiny ústnej. Ľudský papiloma vírus, hlavne typ 16, hrá dôležitú úlohu v patogenéze podskupiny nádorov hlavy a krku. HPV onkoproteíny E6 a E7 inaktivujú v hos-

titeľskej bunke tumor supresorový gén p53 a pRb, zvyšujú delenie buniek a inhibujú apoptózu. HPV-asociované nádory sa odlišujú epidemiologicky, klinicky a molekulárne od HPV-negatívnych tumorov a majú lepšiu prognózu. Pri vzniku karcinómov tejto oblasti sa môžu uplatniť aj profesionálne faktory (drevený, kožený a textilný prach, formaldehyd). Ionizujúce žiarenie má vplyv na vznik karcinómov slinných žliaz a expozícia slnečnému žiareniu je riziková pre karcinóm pery.

Predpokladá sa, že epitelové nádory hlavy a krku vznikajú postupne zo sérií genetických udalostí, ktoré ovplyvňujú kľúčové molekulové a biologické dráhy. Genetické abnormality môžeme pozorovať už vo včasných premalígnych léziách. Tieto zmeny zahŕňajú mutáciu RAS a BCL-2 protoonkogénov, inaktiváciu tumor supresorových génov (napr. p53) alebo zvýšenie expresie receptorov potrebných pri raste a diferenciácii buniek, ako napr. EGFR alebo VEGFR. Akumulácia chromozómových abnormalít, aktivácia onkogénov a rozdielnosť v genetickej vnímavosti ovplyvňujú prognózu nádorového ochorenia.

DIAGNOSTIKA A STAGING

Asi 37% pacientov je diagnostikovaných v skorých štádiách (I. a II. štádium) a 5-ročné prežívanie sa pohybuje okolo 80%. V lokálne pokročilom štádiu sa zachytí asi 53% pacientov (štádium III-IVB), kde klesá 5-ročné prežívanie na asi 50%. Zvyšok predstavujú pacienti s metastatickým ochorením (štádium IVC), s 5-ročným prežívaním menej ako 25% *(Jemal et al,2008)*.

V procese stanovenia diagnózy je na prvom mieste dôkladná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. Začíname aspexiou, pri ktorej si všímame stav chrupu, súmernosť podnebných oblúkov a stav slizníc. Veľmi dôležitou súčasťou je palpácia dutiny ústnej a všetkých spádových lymfatických oblastí. Nasleduje ORL vyšetrenie (predná a zadná rinoskopia, nepriama a priama laryngoskopia, panendoskopia). Nenahraditeľné sú zobrazovacie metódy, predovšetkým počítačová tomografia (CT) alebo magnetická rezonancia (MR) postihnutej oblasti, RTG alebo CT hrudníka, prípadne pozitrónová emisná tomografia (PET) pri vyhľadávaní metastáz. Rozhodujúcim pre diagnózu je bioptické vyšetrenie, buď tenkoihlovou punkciou alebo lepšie chirurgickou excíziou. To určí histopatologický typ nádoru, stupeň diferenciácie (grading) a stupeň vaskularizácie. Staging sa určuje podľa klasifikácie TNM (tumor, regionálne lymfatické uzliny, vzdialené metastázy). Definícia pre postihnutie regionálnych lymfatických uzlín (N) a šírenie do vzdialených miest (M) je jednotná pre všetky regióny. N je charekterizované podľa veľkosti a laterality postihnutých lymfatických uzlín (Tab č.1). Jedinou výnimkou je karcinóm nosohltana. Riziko vzniku vzdialených metastáz koreluje so štádiom postihnutia lymfatických uzlín: N1 10%, N2 15%, N3 30% riziko. Štádia primárneho tumoru (T) sú rozdielne v závislosti od lokalizácie. Pre nádory pery, dutiny ústnej a orofaryngu je T klasifikácia založená na veľkosti tumoru. Pre larynx, hypofarynx a nazofarynx je definícia T závislá od postihnutia jednotlivých orgánových štruktúr. Všeobecne, štádium I alebo II je definované ako relatívne malý primárny tumor bez postihnutia lymfatických uzlín. Štádium III a IVA,B zahŕňa veľké primárne nádory, ktoré sa môžu šíriť do okolitých štruktúr a/alebo regionálnych lymfatických uzlín. Štádium IVC je charakterizované prítomnosťou vzdialených metastáz (Tab č.2).

HISTOPATOLÓGIA

Skvamocelulárny karcinóm predstavuje viac než 90% nádorov hlavy a krku. Podľa stupňa keratinizácie môže ísť o dobre diferencovaný (>75% keratinizácie), stredne diferencovaný (25–75% keratinizácie) a zle diferencovaný karcinóm (<25%). Prediktorom agresívneho správania je perineurálne šírenie, lymfovaskulárna invázia a šírenie cez kapsulu lymfatickej uzliny. Histologicky najčastejším typom malígnych nádorov slinných žliaz je mukoepidermoidný karcinóm a adenoidne cystický karcinóm, menej časté sú adenokarcinóm, karcinóm z pleomorfného adenómu, acinárny karcinóm a malobunkový karcinóm. Neuroendokrinné nádory (olfaktorický neuroblastóm, sinonazálny nediferencovaný karcinóm, small cell karcinóm, neuroendokrinný karcinóm) sú podtypy vychádzajúce hlavne z oblasti paranazálnych dutín. Leukoplakia a erytroplakia sú klinicky identifikovateľné lézie, ktoré môžu prejsť do malígnej transformácie. Erytroplakia je často asociovaná s dysplóziou a má väčší potenciál malígnej transformácie. Šírenie invazívneho karcinómu závisí od anatómie, častá je invázia do svalov a fascií. Kosť a chrupka predstavujú určitú bariéru, bývajú postihnuté až v neskorších fázach. Ak sa tumor dostane do parafaryngeálneho priestoru, môže sa šíriť až na bázu lebky alebo do dolného krku. Časté je postihnutie lymfatických uzlín, pri dobre lateralizovaných tumoroch ide väčšinou o ipsilaterálne postihnutie. Lézie lokalizované blízko stredu (báza jazyka, nosohltan) mávajú bilaterálnu lymfadenopatiu. Najčastejším miestom vzdialených metastáz sú pľúca, pečeň a kosti.

KLINICKÝ OBRAZ

Nádory hlavy a krku sa prejavujú symptómami z horného dýchacieho a zažívacieho traktu, zahŕňajúc alteráciu prehĺtania, fonácie, sluchu a dýchania. Lokálne príznaky závisia od miesta a veľkosti primárneho tumoru. Pre nádory dutiny ústnej je typická perzistencia slizničnej ulcerácie, bolestivosť, biele alebo červené lézie na jazyku, ďasnách alebo podnebí, bolesti zubov, prípadne ich uvoľňovanie, problémy s protézami, dysartria pri postihnutí jazyka, pocit cudzieho telesa. Pri nádoroch faryngu je prítomná bolestivosť v krku s vyžarovaním do ucha, dysfágia a odynofágia. Najčastejšou klinickou prezentáciou nádorov nosohltanu bývajú bolesti hlavy, obštrukcia nosového priechodu, recidivujúci zápal stredného ucha, strata sluchu, paréza hlavových nervov alebo hmatateľná rezistencia na krku v dôsledku metastáz do krčných lymfatických uzlín. Vzhľadom na anatomickú lokalitu môžu byť pacienti veľmi dlho asymptomatickí. Zachrípnutie je typické pre nádory hlasiviek. Pri supraglotických tumoroch je prítomný dráždivý kašeľ, dysfágia alebo odynofágia, dušnosť/stridor a hemoptýzy sú časté pri subglotických nádoroch. Nepriechodnosť nosa, prejavy zápalu dutín so zapáchajúcou sekréciou, protrúzia bulbu, poruchy zraku, postihnutie hlavových nervov (n.V,VI,VII,IX–XII) sprevádzajú nádory nosovej dutiny a prínosových dutín. Zväčšenie slinnej žľazy alebo hmatná rezistencia svedčia pre tumor slinných žliaz, klinické rozlíšenie benígnych a malígnych lézií často nebýva možné. Nie zriedkavo sa môže malignita hlavy a krku prejaviť len nebolestivým zväčšením krčných lymfatických uzlín. Z celkových príznakov býva častá slabosť a strata hmotnosti.

LIEČBA

Liečba nádorov hlavy a krku vyžaduje multidisciplinárny prístup, voľba jednotlivých liečebných modalít (chirurgický výkon, rádioterapia, chemoterapia, biologická liečba) závisí od lokalizácie tumoru, štádia ochorenia aj celkového stavu pacienta (vrátane nutričného). Dôležitou súčasťou liečby je abstinencia fajčenia a alkoholu. Chirurgia a rádioterapia sú jediné kuratívne liečebné metódy. Každá z nich má svoje výhody aj nevýhody. Výhodou chirurgie sú: (1) liečbe je vystavené limitované množstvo tkaniva; (2) kratšie trvanie liečby; (3) nie sú prítomné akútne ani chronické komplikácie po rádioterapii; (4) presné určenie rozsahu ochorenia vrátane postihnutia lymfatických uzlín; (5) možnosť použiť rádioterapiu pri recidíve ochorenia. Výhody rádioterapie: (1) nie sú prítomné pooperačné komplikácie; (2) lepší kozmetický aj funkčný efekt; (3) možnosť ožiariť spolu aj lymfatické uzliny; (4) lepšia tolerancia u pacientov s komorbiditou. Chemoterapia samotná nie je kuratívnou metódou, používa sa ako paliatívna liečba u pacientov s metastatickým ochorením. V kombinácii s rádioterapiou pôsobí ako rádiosenzibilizátor a zvyšuje účinnosť rádioterapie. Využitie má aj ako indukčná alebo neoadjuvantná liečba pri orgán zachovávajúcich postupoch. Nádory hlavy a krku z hľadiska princípov liečby môžeme rozdeliť na 3 skupiny: 1) včasné štádium ochorenia, 2) lokálne pokročilé ochorenie, 3) rekurentné/metastatické ochorenie. Vo včasných štádiách (I.,II. št.) je hlavným liečebným prístupom jedna liečebná modalita, t.j. chirurgická resekcia alebo rádioterapia (externá rádioterapia/brachyterapia). Sú to porovnateľné liečebné metódy s rovnakými výsledkami lokoregionálnej kontroly. Voľba závisí od viacerých faktorov, akými sú anatomická lokalizácia nádoru, predpokladaný funkčný a kozmetický výsledok, komorbidita, ako aj želanie pacienta. Moderná rádioterapia zahŕňa trojdimenzionálnu konformálnu radiačnú liečbu (3D-CRT) alebo rádioterapiu s modulovanou intenzitou (IMRT). Pre lokálne pokročilé štádia (III-IVB), predstavuje kombinácia lokálnej (rádioterapia a/alebo chirurgia) a systémovej liečby zvyčajný postup. V skupine pacientov s rekurentným alebo metastatickým ochorením ide už len o paliatívny prístup s použitím chemoterapie a cielenej liečby (Obr č.2). Menšia časť pacientov s lokálnym relapsom môže byť liečená záchrannou chirurgickou liečbou alebo reiradiáciou. Cieľom paliatívnej liečby je predĺženie celkového prežívania, času do progresie, zmiernenie existujúcich a prevencia nových príznakov ochorenia. Môže ísť o podávanie jedného cytostatika (výhodou je nižší výskyt nežiadúcich účinkov) alebo kombinovanej chemoterapie (dosahuje vyššie liečebné odpovede), bez jednoznačne dokázaného rozdielu na celkové prežívanie. Kľúčovým liekom je platinový derivát (cisplatina, karboplatina). Z ostatných liekov sa používajú: metotrexát, 5-fluorouracil, taxány (paklitaxel a docetaxel), skúšajú sa aj gemcitabín a vinorelbin. K spoločným nežiadúcim účinkom cytostatík patrí hematologická toxicita (neutropénia, anémia, trombocytopénia) s rizikom infekcií alebo krvácania, gastrointestinálna toxicita (mukozitídy, hlavne v kombinácii s rádioterapiou, hnačky, nevoľnosť, vracanie), celková slabosť, alopécia. Nie zriedkavo sú prítomné prejavy neurotoxicity, nefrotoxicity, hepatotoxicity a ototoxicity. Môžu sa vyskytnúť aj alergické reakcie. Okrem chemoterapie je pri liečbe nádorov hlavy a krku možné použiť aj cielenú biologickú liečbu, konkrétne monoklonovú protilátku proti receptoru pre epidermálny rastový faktor (EGFR) – cetuximab. EGFR hrá kľúčovú úlohu v kancerogenéze, jeho signálna dráha spôsobuje u nádorov aktiváciu bunkového delenia a inhibíciu apoptózy. Zvýšená expresia EGFR je veľmi častá u nádorov epitelového pôvodu, u nádorov hlavy a krku sa podľa mnohých zdrojov uvádza v 70–100% prípadov, preto sa stal špecifickým cieľom novej protinádorovej liečby založenej na inhibícii signálnej cesty EGFR. Jeho toxicita je odlišná (prítomná je hlavne kožná toxicita), celkovo sa lepšie znáša a môže sa kombinovať s chemoterapiou ako aj rádioterapiou. Pacienti, u ktorých dôjde k rekurentnému ochoreniu, majú veľmi zlú prognózu s mediánom celkového prežívania (OS) len 6–9 mesiacov, menej ako 33% pacientov prežíva jeden rok. Pacienti s rekurentným alebo metastatickým ochorením, refraktérnym na liečbu platinou, majú najhoršiu prognózu s mediánom OS 3–4 mesiace a s jednoročným prežívaním menej ako 5% *(Argiris et al,2004).*

OBSERVÁCIA

Observácia je dôležitá pre pacientov liečených s kuratívnym zámerom. Cieľom je včasná detekcia lokoregionálnej recidívy s následnou záchrannou liečbou, zistenie ďalšieho primárneho nádoru a v neposlednom rade aj manažment neskorých následkov liečby (rádionekróza, rádioterapiou indukovaná fibróza, hypotyreóza, suchosť slizníc). V priebehu prvých 2–3 rokov je riziko recidívy ochorenia najvyššie. V rámci kontroly sa vykonáva anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, vrátane vyšetrenia otorinolaryngológom (v prvom roku každých 1–3 mesiacov, v druhom roku každých 2–4 mesiacov, s postupným predlžovaním intervalu na 6–12 mesiacov). Zobrazovacie vyšetrenia primárnej oblasti je potrebné urobiť po skončení liečby do 6 mesiacov. Úloha rutinných zobrazovacích vyšetrení (CT, MR, PET) v rámci observácie u asymptomatických jedincov nie je jasná. U pacientov po rádioterapii na oblasť krku je potrebné vyšetrenie funkcie štítnej žľazy (TSH) každých 6–12 mesiacov. Rehabilitácia po liečbe je veľmi dôležitou súčasťou v starostlivosti o pacientov s nádormi hlavy a krku (nácvik reči a prehĺtania, dentálna starostlivosť, vrátane protetiky, nutričná podpora, psychologická a sociálna pomoc, edukácia pacienta).

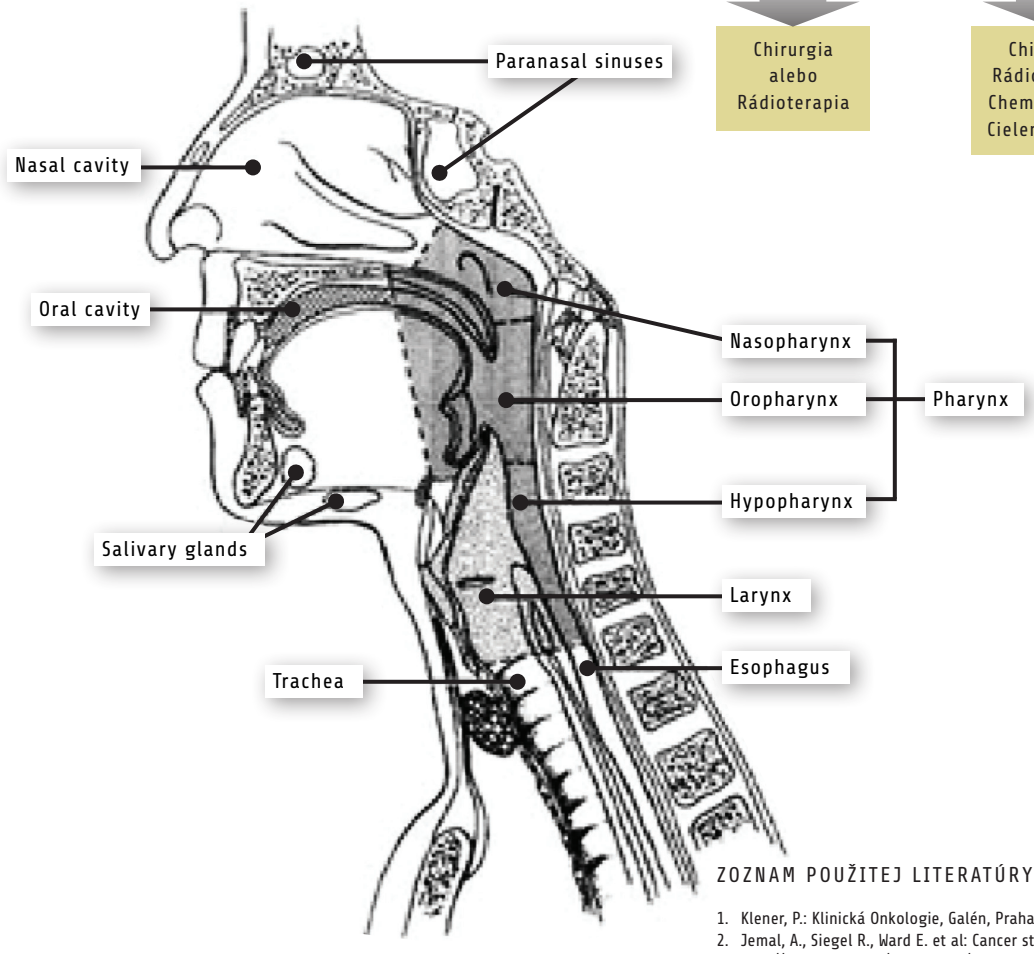
ZÁVER

Nádory hlavy a krku predstavujú závažný zdravotný problém pre rizikovú populáciu. Integrovaná multidisciplinárna spolupráca medzi chirurgom, radiačným onkológom a klinickým onkológom je základným predpokladom na dosiahnutie čo najlepších výsledkov pre pacienta. Priebeh ochorenia je často komplikovaný zhoršením vitálnych funkcií s negatívnym ovplyvnením kvality života. Porucha reči, prehĺtacie ťažkosti, nedostatočná výživa, kozmetický defekt a následná psychosociálna nevyrovnanosť sú faktory, ktoré treba zohľadniť pri rozhodovaní o liečbe. Primárna prevencia postavená na redukcii expozície známym rizikovým faktorom, ako je tabak, alkohol a HPV infekcia, chemoprevencia, včasná detekcia ochorenia a inkorporácia nových liečebných postupov do praxe, by v budúcnosti mohli priniesť lepšie liečebné odpovede, lepšiu toleranciu liečby a samozrejme lepšiu prognózu pacientov.

TABUĽKA Č. 1: N klasifikácia postihnutia regionálnych lymfatických uzlín podľa AJCC.

NX	Regionálne lymfatické uzliny sa nedajú zistiť
N0	Bez mts postihnutia regionálnych lymfatických uzlín
N1	Metastázy v jednej ipsilaterálnej lymfatickej uzline, 3 cm alebo menej v najväčšom priemere
N2a	Metastázy v jednej ipsilaterálnej lymfatickej uzline väčšie ako 3 cm, ale nie viac ako 6 cm v najväčšom priemere
N2b	Metastázy vo viacerých ipsilaterálnych lymfatických uzlinách, žiadna nie viac ako 6 cm v najväčšom priemere
N2c	Metastázy v bilaterálnych alebo kontraleterálnych lymfatických uzlinách, žiadna nie viac ako 6 cm v najväčšom priemere
N3	Metastázy v lymfatických uzlinách, viac ako 6 cm, v najväčšom priemere

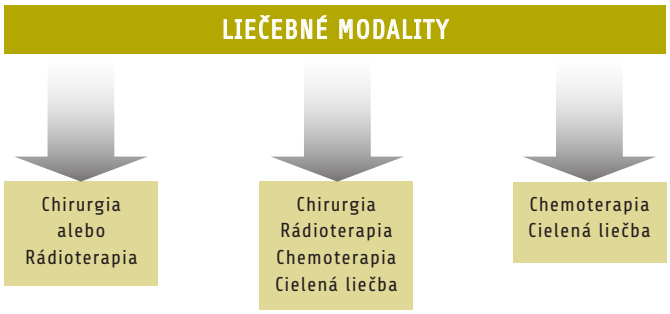
OBR Č. 1: Anatómia hlavy a krku. (podľa Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. N Engl J Med 1993;328:184–194).



TABUĽKA Č. 2: AJCC štádia pre nádory H&N.

Štádium 0	Tis	N0	M0
Štádium I	T1	N0	M0
Štádium II	T2	N0	M0
Štádium III	T3 T1-3	N0 N1	M0 M0
Štádium IVA	T4a T1-T4a	N0-1 N2	M0 M0
Štádium IVB	T4b Akékoľvek T	akékoľvek N N3	M0 M0
Štádium IVC	Akékoľvek T	Akékoľvek N	M1

OBR Č. 2: Liečebné modality podľa jednotlivých štádií.



ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Klener, P.: Klinická Onkologie, Galén, Praha 2002
2. Jemal, A., Siegel R., Ward E. et al: Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008; 58:s71–96
3. http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2007
4. Joseph, A.W., Pai, S.I.: Human Papillomavirus and the Shifting Trends in Head nad Neck Cancer. Educational book, ASCO 2011
5. Cassidy, J., Bisset, D., Spence, R.A.J. et al : Oxford Handbook of Oncology. 3th Edition, Oxford University Press Inc., New York, 2010, s443–472
6. Pazdur, R. et al: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 13th Edition, UMB Medica LLC, 2010, s1–50
7. DeVita, V.T., Jr., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A.: Cancer, Principles & Pratice of Oncology : Cancer of the head and neck. 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishing, Philadelphia 2008, s799–886
8. Argiris, A., Li, Y., Forastiere, A.: Prognostic factors and longterm survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck: an analysis of 2 Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials. Cancer 2004;101:s2222–2229
9. Haddad, RI (ed).: Multidisciplinary Management of Head and Neck Cancer. Demos Medical Publishing, LLc, 2011

KARCINÓM PRSNÍKA

MUDr.Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.
Interná onkologická klinika
Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava
Tel: 02/32 24 92 74
bkrakovs@ousa.sk

Súhrn

Rakovina prsníka je najčastejším nádorom u žien s jednoznačným trendom vzostupnej incidencie. Vzhľadom na výskyt karcinómu prsníka v populácii je nevyhnutné, aby praktický lekár ako lekár prvého kontaktu mal vedomosti o príznakoch, diagnostike a liečbe tohto ochorenia. Článok prináša stručný prehľad diagnostiky malígnych nádorov prsníka, vysvetľuje základy multimodálnej liečby (chirurgická liečba, rádioterapia, systémová chemoterapia a biologická liečba, hormonálna liečba) a manažment toxicity systémovej cytostatickej liečby.

Kľúčové slová: rakovina prsníka, chemoterapia, toxicita

Abstract

Breast cancer is the most common caner in women with a clear upward trend in incidence. Given the incidence of breast cancer in the population, for the primary care practitioner it is necessary to have knowledge about the symptoms, diagnosis and treatment of this disease. This article gives a brief overview of the diagnosis of malignant breast tumors, explaining the basics of multimodal therapy (surgery, raditherapy, chemotherapy and biological treatment, hormonal thearapy) and management of the toxicity from cytostatic agents.

Key words: breast cancer, chemotherapy, toxicity

ÚVOD DO PROBLEMATIKY KARCINÓMU PRSNÍKA

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejším zhubným nádorovým ochorením u žien. Výskyt v populácii naďalej narastá, najmä v ekonomicky rozvinutých krajinách Európy a severnej Ameriky. Najčastejšie sa vyskytuje vo vekovom období 35–75 rokov a môže v našej zemepisnej šírke postihnúť približne každú dvanástu ženu. Je najčastejšou príčinou smrti žien mladších ako 50 rokov. Prevalencia ochorenia predstavuje až 4-násobok incidencie (*Ondrušová M. et al,2007).* V posledných dekádach je jednoznačný trend vzostupnej incidencie pri stabilizovanej až klesajúcej mortalite *(Kaušitz J. et al.,2003).* V roku 2007 bolo na Slovensku 2423 novodiagnostikovaných prípadov u žien a 24 u mužov (na porovnanie v roku 2003 bolo u žien hlásených 2017 prípadov) *(Safei Diba et al.,2012).* Boli stanovené viaceré rizikové faktory, ktoré v rôzne vysokej miere vplývajú na zvýšenie rizika rozvoja rakoviny prsníka (Tab č.1). Duktálny karcinóm tvorí až viac ako 80% karcinómov mliečnej žľazy. Lobulárny karcinóm a ostatné histologické typy tvoria 20% tumorov. Podľa histogenézy, známok invázie a podľa histologických vlastností, na základe WHO klasifikácie, delíme karcinómy (epitelové nádory) mliečnej žľazy na 3 skupiny – neinvazívne (DCIS – duktálny karcinóm in situ; LCIS – lobulárny karcinóm in situ), invazívne karcinómy a Pagetova choroba bradavky *(Zaviačič.M et al.,2003).* Histologický typ, grading, veľkosť nádoru, postih lymfatických uzlín, pozitivita expresie hormonálnych receptorov a HER2 status vplývajú na prognózu a typ dosiahnutej odpovede na systémovú liečbu *(DeVita VT.,1989)*. Keď nádorové bunky preniknú do lymfatického systému, dostanú sa do lymfatických uzlín ešte predtým ako preniknú do krvného obehu a dôjde k diseminácii do vzdialených orgánov. U rakoviny prsníka sú ako prvé postihnuté tzv. sentinelové uzliny v axile a interkostálnych priestoroch. Hoci väčšina žien s novodiagnostikovanou rakovinou prsníka má operabilné ochorenie, ktoré je považované za plne vyliečiteľné, pravdepodobnosť bezrelapsového priebehu ochorenia v nasledujúcich 5 rokoch je približne 85%. Až 15% žien s negatívnymi lymfatickými uzlinami v čase stanovenia diagnózy bude postihnutých metastatickým ochorením *(Harris JR et al.,2005).* Informovanosť populácie a odborníkov vedie k diagnostikovaniu ochorenia vo včasných klinických štádiách, kedy pri adekvátnom liečebnom postupe majú pacientky možnosť absolvovať kuratívnu liečbu.

HER2 pozitívny karcinóm prsníka

Všetky pacientky by mali mať vrámci štandardného histologického vyšetrenia aj vyšetrenie stavu receptora HER2. Amplifikácia alebo nadmerná expresia sa vyskytuje u približne 22% nádorov diagnostikovaných v skorých štádiách, u 35% lokálne pokročilých a metastatických nádorov a u 40% inflamatórnych nádorov. Nádory majú agresívnejšie správanie, vyššiu mitotickú aktivitu, zvýšenú invazivitu a schopnosť bunkovej motility. Tieto vlastnosti vedú k skorším a častejším relapsom ochorenia po primárnej multimodálnej liečbe *(Diel IJ et al.,2005; Lake DE.,2006)*. Nádorové bunky, ktoré zvýšene exprimujú HER2 sú často rezistentné na cytotoxické látky a rádioterapiu. Retrospektívne analýzy potvrdili, že amplifikácia uvedeného onkogénu v tkanivách karcinómu prsníka koreluje s horším celkovým prežívaním a s výskytom relapsov ochorenia *(Ryška A et al.,2010).*

Infamatórny karcinóm prsníka

Je charakterizovaný ako agresívna forma primárne inoperabilného karcinómu prsníka s rýchlou systémovou diseminániou a častým zlyhaním lokoregionálnej liečby. Má typický klinický obraz (difúzna pružná indurácia kože prsnej žľazy s erysipeloidným okrajom), ohraničený nádor zvyčajne nie je hmatný. Koža je na pohmat teplá a začervenaná, niekedy s obrazom pomarančovej kože (peau d´orange). Typickým bioptickým nálezom je kožná nádorová lymfangiopatia kedy sú kožné lymfatické cievy embolizované malígnymi bunkami. Nádory sú častejšie v mladšom veku, väčšinou sú hormón-receptor negatívne a HER2 pozitívne, s vysokým proliferačným indexom. V rámci diagnózy inflamatórneho karcinómu prsníka môžeme zaradiť všetky histologické typy rakoviny prsníka,

zvyčajne však majú vysoký histopatologický grading. U väčšiny pacientok je zjavný postih axilárnych lymfatický uzlín už v čase stanovenia diagnózy, približne u 1/3 sú súčasne už prítomné aj vzdialené metastázy. Veľký význam má multimodálna liečba, ktorá predlžuje prežívanie bez choroby ako aj celkové prežívanie. Zloženie liečebných režimov a pridanie cielenej antiHER2 liečby sa riadi rovnakými pravidlami ako u lokálne pokročilého nádoru, ktorý nie je inflamatórny. Dôležité je podanie neoadjuvantnej liečby, ktoré je dnes štandardom. Podáva sa minimálne šesť cyklov liečby (kombinácia antracyklín +/- taxán), u HER2 pozitívnych nádorov aj antiHER2 liečba. Štandardná chirurgická liečba pozostáva z mastektómie a exenterácie axily, prsník zachovávajúca operácia nie je odporúčaná a biopsia sentinelovej uzliny nie je v tomto prípade spoľahlivá. V rádioterapii sa využíva akcelerovaná hyperfrakcionácia na hrudnú stenu, axilu, infra a supraklavikulárnu oblasť a na oblasť vnútorných intramamárnych uzlín, navyše je doporučené podanie hormonálnej liečby u hormón-receptor pozitívneho ochorenia *(Wagnerová M.,2012; Tesařová P.,2011).*

SKRÍNING A DIAGNOSTIKA KARCINÓMU PRSNÍKA

Skríning karcinómu prsníka

U pacientok vo veku 50–70 rokov je štandardne odporúčaná skríningová mamografia (MMG – 1-krát za 1–2 roky, pričom optimálny interval MMG nie je jednoznačne stanovený) a fyzikálne vyšetrenie. Vo vekovej skupine 40–50 rokov je skríningová MMG doporučená na základe zváženia rizík na strane pacientky, s ohľadom na možné riziká a pozitíva vykonania vyšetrenia. U pacientok starších ako 70 rokov je vhodné vykonanie preventívneho MMG vyšetrenia ak je očakávaná dĺžka života viac ako 10 rokov, ako postačujúce sa však javí fyzikálne vyšetrenie. Samovyšetrovanie prsníkov je vhodným doplnením preventívnych vyšetrení.

DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS INVAZÍVNEHO KARCINÓMU PRSNÍKA

- anamnéza (zmena vzhľadu prsníka – veľkosť, asymetria; kožné zmeny na prsníku a bradavke; nové vtiahnutie bradavky; výtok z bradavky; bolesť v prsníkoch vo vzťahu k fáze menštruačného cyklu; rezistencia v prsníku)
- fyzikálne vyšetrenie (inšpekcia, palpácia prsníkov a regionálnych lymfatických uzlín)
- určenie štádia nádorovej choroby – stanovenie rozsahu primárneho tumoru a postihu regionálnych lymfatických uzlín ako aj stanovenie prítomnosti vzdialených metastáz
- diagnostická mamografia (BI-RADS) ev. USG vyšetrenie prsníkov a axíl (aj bioptizácia ložiska alebo označenie nádoru klipmi pred podaním neoadjuvantnej chemoterapie), v indikovaných prípadoch MRI prsníkov (vysoká senzitivita ale limitovaná špecificita)
- pacientky s včasným karcinómom prsníka (štádium I-IIIA): diagnostika prítomnosti vzdialených metastáz len u pacientok vykazujúcich symptomatológiu (kostné bolesti, elevácia hepatálnych testov, elevované ALP...)
- pacientky s lokálne pokročilým a susp. metastatickým ochorením (štádium IIIB-IV): indikované vyšetrenie prítomnosti vzdialených metastáz pomocou zobrazovacích metód (USG, MRI, CT, gamagrafia skeletu)
- vyšetrenie nádorových markerov (CA 15-3, CEA, TPS)

Doporučeným postupom u mladších žien je iniciálne USG vyšetrenie. Ak sa tumor nevizualizuje USG vyšetrením, doporučuje sa vykonanie MMG. Biopsia je doporučená aj ak je MMG nález negatívny. Vždy je nevyhnutné vyšetriť oba prsníky! Doporučeným postupom u starších žien je bilaterálna diagnostická MMG *(Mardiak J. et al,2012).*

LIEČBA KARCINÓMU PRSNÍKA

Neoadjuvantná systémová liečba je významnou súčasťou multimodálnej protinádorovej liečby. Cieľom je dosiahnutie operability u iniciálne inoperabilných nádorov, alebo umožnenie vykonania prsník-zachovávajúceho výkonu namiesto mastektómie u väčších tumorov. Indikované sú pacientky v štádiu IIIA, IIIB, IIIC a pacientky s inflamatórnym karcinómom. Najčastejšie využívanou neoadjuvantnou chemoterapiou sú režimy na báze antracyklínov a taxánov (ak pacientka nemá kontraindikácie k ich podaniu). Je predpoklad, že neoadjuvantná chemoterapia je rovnako efektívna ako adjuvantná. Trastuzumab (cielená antiHER2 liečba) je štandardnou súčasťou neoadjuvantnej liečby HER2 pozitívnych tumorov, je doporučené sekvenčné podanie po antracyklíne súčasne s chemoterapiou na báze taxánu pričom trvanie liečby trastuzumabom je 52 týždňov (neo a adjuvantné podanie spolu). Nedoporučuje sa dlhšie podávanie chemoterapie ako 6 cyklov a neoadjuvantnú liečbu je nutné vždy ukončiť pri progresii ochorenia. Podanie hormonálnej liečby v neoadjuvancii je vhodné zvážiť u pacientok, ktorým nie je možné (vzhľadom na kontraindikácie) podať neoadjuvantnú chemoterapiu. Navyše, samotná hormonálna liečba, bez následného chirurgického zákroku je možnosťou u pacientok vo vysokom veku s krátkou expektáciou života. Trvanie neoadjuvantnej hormonálnej liečby je 3–4 mesiace, za predpokladu, že nedochádza k progresii ochorenia – v prípade dobrej odpovede, možno liečbu predĺžiť na 6 mesiacov. Po operácii pacientka pokračuje v hormonálnej liečbe do 5 rokov *(Mardiak J. et al,2012).*

Chirurgická liečba a rádioterapia sú neoddeliteľnou súčasťou liečby. Cieľom chirurgickej liečby je kompletné odstránenie nádorového tkaniva v prsníku a revízia ipsilaterálnej axily. S ohľadom na rozsah ochorenia je možné vykonať prsník-zachovávajúcu operáciu (BCS) alebo mastektómiu (ME). Prežívanie po oboch výkonoch je rovnaké, aj keď BCS prináša vyššie riziko lokálnej recidívy (cca 40%) preto je vždy indikovaná adjuvantná rádioterapia. BCS s následnou rádioterapiou sa považuje za štandardnú liečbu. Mastektómia je indikovaná u pacientok, u ktorých nie je možné vykonať prsník-zachovávajúci výkon a u pacientok, ktoré podstupujú profylaktickú mastektómiu. Prítomnosť metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách je najsilnejší prognostický faktor. Biopsia sentinelovej uzliny je indikovaná u pacientok s negatívnym klinickým nálezom v axile. Exenterácia axily je indikovaná u pacientok s pozitívnym nálezom v sentinelovej lymfatickej uzline a u pacientok s klinicky pozitívnym nálezom v axile (optimálne je potvrdenie postihu lymfatických uzlín tenkoihlovou biopsiou). Inflamatórny karcinóm prsníka je absolútnou kontraindikáciou biopsie sentinelovej uzliny.

Štandardná pooperačná rádioterapia po prsník-zachovávajúcom operačnom výkone (rádioterapia na celý prsník WBRT) zabezpečuje adekvátnu kontrolu mikroskopického reziduálneho ochorenia a zlepšuje prežívanie. Boost na oblasť lôžka tumoru je doporučené aplikovať u pacientok s vyšším rizikom recidívy (mladšie ako 50 rokov, s pozitívnymi lymfatickými uzlinami, s lymfovaskulárnou in-

váziou, s nedostatočne širokými resekčnými okrajmi). U žien s pozitívnymi lymfatickými uzlinami vedie rádioterapia na regionálne / axilárne lymfatické uzliny k zníženiu rizika regionálnej aj vzdialenej rekurencie a predpokladá sa aj vplyv na predĺženie prežívania. Po ME je rádioterapia jednoznačne doporučená u žien s pozitívnym resekčným okrajom, s pozitivitou viac ako 4 lymfatických uzlín. Rádioterapia na hrudnú stenu je doporučená u tumorov s veľkosťou viac ako 5 cm, a to bez ohľadu na stav regionálnych axilárnych lymfatických uzlín (NCCN).

Adjuvantná systémová liečba je podávaná po chirurgickom výkone. Cieľom je zníženie výskytu rekurencie ochorenia a predĺženie celkového a bezrelapsového prežívania. Nevyhnutné je zvážiť benefit verzus riziko aplikácie systémovej adjuvantnej liečby ako aj potenciálne riziká liečby.

Adjuvantná chemoterapia a cielená liečba je dôležitou súčasťou multimodálnej liečby. Pri indikácii je potrebné zohľadniť tzv. negatívne prognostické faktory, ktoré sú indikátormi vyššieho rizika recidívy (tumor viac ako 2 cm, negativita hormonálnych receptorov, vysoký grading, vek menej ako 35 rokov). Začiatok podávania adjuvantnej chemoterapie (ak je indikovaná) je do 4–6 týždňov po chirurgickom výkone (za predpokladu zhojenia operačnej rany). Dôležitá je snaha o maximálne dodržanie dávkovej intenzity. Dĺžka podávania adjuvantnej chemoterapie ako aj zloženie chemoterapeutických režimov závisí od charakteristiky nádoru a pacientky. Ak nie sú kontraindikácie je vhodné podanie antracyklínov a taxánov, pričom najlepšie výsledky a profil toxicity má ich sekvenčné podanie. U pacientok, s indikáciou na podanie adjuvantnej hormonálnej liečby, je jej podanie doporučené až po ukončení adjuvantnej chemoterapie. U pacientok s indikáciou na podanie adjuvantnej rádioterapie je táto doporučená po skončení adjuvantnej chemoterapie. Trastuzumab je štandardnou súčasťou liečby u indikovaných pacientok s nádorom s potvrdenou overexpresiou HER2, prináša zlepšenie celkového prežívania a prežívania bez choroby).

Adjuvantná hormonálna liečba je indikovaná u pacientok s pozitívnymi hormonálnymi receptormi. Dôležitým kritériom je predpokladaná citlivosť nádoru na hormonálnu liečbu vyjadrená percentom buniek s pozitívnymi hormonálnymi receptormi, za dostatočnú pozitivitu sa považuje hodnota 10%. Možnosti hormonálnej liečby zahŕňajú : SERM – selektívne modulátory estrogénových receptorov (napr.tamoxifen), AI - inhibítory aromatázy (sú kontraindikované u pacientok s funkčnými ováriami) a ovariálna ablácia (ireverzibilná chirurgická, radiačná, reverzibilná farmakologická/ LH-RH analógy).

Liečba metastatického ochorenia / paliatívna systémová liečba je veľmi problematická, ale vďaka novým liečebným možnostiam systémovej a podpornej liečby je možné podstatne predĺžiť prežívanie s uspokojivou kvalitou života. Metastatické ochorenie je iniciálne diagnostikované u približne 5–10% pacientok, k metastatickému relapsu dochádza u 30% pacientok. Medián prežívania je v súčasnosti dva roky so širokým rozpätím od niekoľkých mesiacov až po niekoľko rokov. Ak dochádza k recidíve skôr ako 12 mesiacov po primárnej liečbe, možno očakávať, že tieto tumory budú mať agresívnejšie správanie. Progresia je pomalšia u pacientok, u ktorých sú prítomné metastázy v kostiach, lymfatických uzlinách alebo v mäkkých tkanivách. Naopak, progresia je rýchlejšia u pacientok s viscerálnymi metastázami (pečeň, pľúca). Najagresívnejší priebeh má ochorenie pri postihu CNS, pri karcinomatóznej lymfangoitíde alebo infiltrácii kostnej drene kedy oneskorenie liečby pacientku bezprostredne ohrozuje na živote. Stratégia liečby je založená na poznaní biologických vlastností nádoru a na jeho biologickom správaní, s ohľadom na toleraniu liečby a prianie pacientky. V rámci multimodálnej liečby využívame možnosti systémovej paliatívnej chemoterapie, hormonálnej liečby ako aj paliatívnu najmä antalgickú rádioterapiu kostných metastáz, v menšej miere možnosti chirurgickej liečby. Jednotlivé liečebné modality sa navzájom vhodne dopĺňajú. U nádorov s overexpresiou HER2 je indikované podávanie antiHER2 liečby (trastuzumab, lapatinib) v kombinácii s chemoterapiou alebo hormonálnou liečbou. Častejšie volíme monochemoterapiu, ktorá je spájaná s nižšou toxicitou, ale aj efektivitou. Vhodné je podanie perorálnych preparátov (napr. kapecitabín, vinorelbín). Kombinovanú liečbu indikujeme len v prípadoch rýchlo progredujúceho ochorenia za účelom dosiahnutia rýchlej odpovede. Medzi najaktívnejšie cytostatiká patria antracyklíny a taxány, ktoré však s ohľadom na predliečenosť pacientok majú len limitované použitie. Podanie bevacizumabu (antiangiogénne pôsobiaci liek, zabraňujúci novotvorbe nádorových ciev) u metastatického ochorenia je v súčasnosti možné, vzhľadom na profil toxicity, existujú však kontroverzie, ktoré viedli FDA v USA k pozastaveniu jeho podávania. Široké možnosti ponúka hormonálna liečba u pacientok s nádormi s pozitívnymi hormonálnymi receptormi (inhibítory aromatáz, tamoxifen, fulvestrant a LH-RH analógy) *(Mardiak J. et al,2012).*

TOXICITA SYSTÉMOVEJ LIEČBY

Protinádorová liečba je zameraná proti rýchloproliferujúcim bunkám malígnych nádorov. Nevýhodou je však nešpecificita cytostatík, lieky poškodzujú nielen malígne bunky, ale aj rýchlo sa deliace a rýchlo rastúce zdravé bunky tkanív. Následkom deštrukcie zdravých tkanív sú nežiadúce účinky liečby – medzi najčastejšie patria nevoľnosť a vracanie, alopécia, únava, hematologická toxicita (anémia, neutropénia a febrilná neutropénia, trombocytopénia). Jednotlivé liečivá a biologické látky majú vlastný profil toxicity (antracyklíny a trastuzumab-kardiotoxicita, taxány-hepatotoxicita a rozvoj polyneuropatie, kapecitabín-gastrointestinálna toxicita a iné). Väčšinou sú nežiadúce účinky reverzibilné a odoznejú krátko po ukončení chemoterapie, len zriedka dochádza k ireverzibilnému poškodeniu organizmu (napr. zlyhanie srdca po liečbe antracyklínom. Potenciálne životohrozujúcim stavom je febrilná neutropénia, definovaná ako pokles počtu neutrofilov pod 0,5-krát 109/l a súčasne vzostup telesnej teploty nad 38°C. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza cca 10–20 dní po liečbe, vtedy je aj najväčšie riziko rozvoja infekčných komplikácií, ide o obdobie kedy je pacient v domácom prostredí v starostlivosti praktického lekára. Ak má pacientka horúčku, je nevyhnutné vyšetrenie lekárom v mieste bydliska aj s vyšetrením krvného obrazu v prípade nálezu neutropénie je nevyhnutné podanie antibiotickej liečby po konzultácii stavu s onkológom (najčastejšie ak pacient nevyžaduje hospitalizáciu podávame kombináciu aminopenicilínu a chinolónu). Hemodynamicky nestabilný pacient je indikovaný na hospitalizáciu s monitoringom životných funkcií a podaním parenterálneho antibiotika event. aj antimykotika (časté sú kvasinkové infekcie). Trombocytopénia sa najčastejšie prejavuje tvorbou petechií, modrín alebo krvácaním do slizníc alebo prímesou krvi v moči. Liečbou voľby v indikovaných prípadoch je podanie trombokoncentrátu. Pri

prejavoch anemického syndrómu je indikované podanie transfúzií erymasy (pri poklese hladiny hemoglobínu pod 80g/l). Pomerne častou komplikáciou je žilová trombóza (náhly opuch väčšinou dolnej končatiny) a pľúcna embólia (náhle vzniknutá dušnosť). U pacientov so zavedenými venóznymi katétrami (CVK) môže dôjsť k trombóze žily, do ktorej je katéter zavedený. Nevyhnutná je antikoagulačná liečba. Nevoľnosť a vracanie počas podávania chemoterapie je v súčasnosti dobre zvládnuteľným nežiadúcim účinkom. Väčší problém predstavuje protrahovaná nevoľnosť (trvajúca aj po ukončení aplikácie cytostatík) a tzv. anticipačná eméza, ktorá sa prejavuje ešte pred podaním chemoterapie. Liečba je založená na podávaní antiemetík s rôznym mechanizmom účinku, liečba často vyžaduje aj medziodborovú spoluprácu. Alopécia po chemoterapii (dočasná strata vlasov, eventuálne aj obočia, rias a ochlpenia) je častým prejavom podávania cytostatík, pacienta neohrozuje, aj napriek tomu ide o veľmi citlivý problém najmä u žien. Možným riešením je používanie vlasovej parochne. Aftózna stomatitída a mukozitída je nepríjemnou komplikáciou pri ktorej dochádza aj k obmedzeniu perorálneho príjmu, v závažných prípadoch (pri infektivite profylaktických opatrení a lokálnej liečby) je nevyhnutná parenterálna liečba. Poruchy vyprázdňovania – hnačka a zápcha sú relatívne časté. Vyžadujú si úpravu životosprávy. Ak hnačka trvá viac ako 24 hodín, alebo sa objavia kŕče a bolesti brucha je nevyhnutné vyšetrenie lekárom, v indikovaných prípadoch podávame okrem symptomatickej liečby aj antibiotiká. Obstipácia je často spôsobená nielen liečbou, ale je aj dôsledkom zníženia telesnej aktivity a zmien v stravovaní. Niektoré cytostatiká (napr.taxány) spôsobujú periférnu neuropatiu (slabosť, tras končatín, bolesti rúk a nôh, poruchy citlivosti a rovnováhy, nešikovnosť končatín, poruchy jemnej motoriky).

FOLOW-UP / SLEDOVANIE PACIENTOK PO LIEČBE

Úlohou lekára v rámci sledovania pacientok po primárnej liečbe karcinómu prsníka je skoré rozpoznanie recidívy ochorenia (lokoregionálna recidíva alebo systémová), odhalenie sekundárneho karcinómu alebo komplikácií súvisiacich s primárnou liečbou. Prvých päť rokov po liečbe karcinómu je sledovanie veľmi dôležité, vzhľadom na vysoké riziko recidívy v tomto období. Observácia pozostáva z pravidelného fyzikálneho vyšetrenia, USG a MMG vyšetrenia v rôznych časových intervaloch, v závislosti od rizikovosti pacientky a času od ukončenia liečby. Pacientka je dispenzarizovaná na ambulancii klinického onkológa. Onkológ sleduje príznaky lokoregionálnej alebo systémovej recidívy, dôležité je samozrejme aj skoré odhalenie a liečba neskorej toxicity spôsobenej protinádorovou liečbou *(Mardiak J. et al,2012).*

ZÁVER

Vzhľadom na výskyt karcinómu prsníka v populácii je nevyhnutné, aby praktický lekár – lekár prvého kontaktu mal vedomosti o príznakoch, diagnostike a liečbe ochorenia. Dôležité je pri podozrení na malignitu pacientku odoslať k špecialistovi, aby nedochádzalo k oneskoreniu stanovenia diagnózy a adekvátnej liečby, ktorá vedie k zníženiu mortality na rakovinu prsníka.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. DeVita. VT, Jr. : Breast cancer therapy: exercising all our options. The New England Journal of Medicine, 1989; 320: 527–529
2. Diel.I.J, Neumaier.M, Schuetz.F : Bone Marrow Micrometastases and Circulating Tumor Cells. Diseases of the Breast (Third Edition). Lippincott, Williams&Wilkins, 2005; 697–707
3. Harris.JR, Lippman M.E, Osborne.CK : Diseases of the Breast (Third Edition). Lippincott, Williams&Wilkins, 2005; 459–473
4. Chakameh Safaei Diba., Pleško I., Hlava P. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike v roku 2007. NCZI, Bratislava 2012. ISBN 978-80-89292-27-1. EAN 9788089292271, str.138
5. International Union Against Cancer 3, rue du Conseil-Général CH-1205, Geneva, Switzerland, TNM classification of malignant tumors, Sixth Edition r. 2002
6. Kaušitz. J, Altaner. Č, et al.: Onkológia (Prvé vydanie). VEDA- vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied, Bratislava, 2003, 659s., s.97–100, s. 123–126, s. 412–421, ISBN 80-224-0711-9
7. Lake D.E.: Dx/Rx: Breast Cancer, Jones and BartlettPublishers , Sudbury, 2006, 137, ISBN 13: 978-0-7637-2637-2681-2
8. Mardiak J., Mego M., Palacka P. et al. Karcinóm prsníka. Univerzita Komenského Bratislava, 2012. ISBN 978-80-223-3233-0
9. Ondrušová. M, Pleško. I, Safaei-Diba. Ch, et al.: Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007 [cit. 21.6.2008]. http://www.nor-sk.org/, ISBN 978-80-89292-05-9
10. Ryška A, Laco J, Hovorková E et al. Novinky v histopatologickém vyšetřovaní karcinomu prsu. Biologická léčba HER2-pozitivních nádoru. Farmakoterapie 2010: 4–6
11. Tesařová P. Současný pohled na neoadjuvantní léčbu karcinomu prsu. Farmakoterapia 2011; 1 (1): 82–91
12. Wagnerová M. Inflamatórny karcinóm prsníka. Onkológia 2012; 7(2):76–81
13. www.nccn.org (National Comprehensive cancer Network)
14. Zaviačič.M et al.: Kompendium patológie 2.diel Špeciálna patológia (3.prepracované vydanie). Vydavateľstvo UK, Bratislava, 2002, s.841, 650–655, ISBN 80-223-1626-1

TABUĽKA Č. 1: Rizikové faktory predisponujúce na vznik karcinómu prsníka.

VEK A POHLAVIE	pomer ženy–muži je 100:1, výskyt stúpa s vekom do cca 45–50 rokov
BENÍGNE OCHORENIA PRSNEJ ŽLAZY	proliferatívne lézie s cytologickými atypiami sú významnými prekurzormi karcinómu prsníka (atypická lobulárna hyperplázia, duktálna hyperplázia)
OSOBNÁ ANAMNÉZA RAKOVINY PRSNÍKA	údaj o in situ alebo invazívnom karcinóme prsníka v osobnej anamnéze pacientky zvyšuje 10-ročné riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka
STRAVOVANIE A ŽIVOTNÝ ŠTÝL	obezita u postmenopauzálnych žien zvyšuje riziko, pozitívny vplyv má pravidelná fyzická aktivita
HORMONÁLNE VPLYVY, REPRODUKCIA	najdôležitejšie faktory sú vek menarché, vek v čase prvého pôrodu, vek menopauzy a predpokladá sa, že aj počet pôrodov a dojčenie
RODINNÁ ANAMNÉZA, GENETICKÉ FAKTORY	len 5–6% karcinómov prsníka vzniká v dôsledku hereditárnej mutácie génov (BRCA1 a 2); riziko stúpa takmer 3-násobne u žien, ktorých príbuzné boli diagnostikované vo veku menej ako 30 rokov
ABÚZY	aktívne aj pasívne fajčenie zvyšuje riziko najmä u premenopauzálnych žien, abúzus alkoholu zvyšuje riziko najmä hormonálne pozitívneho karcinómu prsníka

TABUĽKA Č. 2: TNM Klasifikácia malígnych nádorov prsníka.

PRIMÁRNY TUMOR	
TX	primárny nádor nemožno hodnotiť
T0	bez známok primárneho nádoru
TIS	karcinóm in situ (intraduktálny alebo lobulárny karcinóm in situ, Pagetova choroba bradavky bez dokázateľného nádoru)
T1	Tumor menší ako 2 cm
T2	najväčší rozmer nádoru 2–5 cm
T3	najväčší rozmer nádoru viac ako 5cm
T4	nádor ľubovoľnej veľkosti s priamym šírením do hrudnej steny, alebo do kože (inflamarórny karcinóm sa označuje ako T4d)
LYMFATICKÉ UZLINY	
NX	regionálne LU nemožno hodnotiť
N0	bez metastáz v regionálnych LU
N1	metastázy v pohyblivej pazuchovej (axilárnej) LU (rovnaká strana ako primárny nádor, jedna alebo viacero LU)
N2A	metastázy vo fixovanej (ku koži alebo vzájomne) pazuchovej (axilárnej) LU (rovnaká strana ako primárny nádor, jedna alebo viacero LU)
N2B	metastázy pozdlž arteria mammaria interna, ale s chýbaním metastáz v axilárnych LU (rovnaká strana ako primárny nádor, jedna alebo viacero LU)
N3A	metastázy v infraklavikulárnych a axilárnych LU (rovnaká strana ako primárny nádor, jedna alebo viacero LU)
N3B	metastázy pozdlž arteria mammaria interna a v axilárnych LU (rovnaká strana ako primárny nádor, jedna alebo viacero LU)
N3C	metastázy v supraklavikulárnej (nad kľúčnou kosťou) LU (rovnaká strana ako primárny nádor, jedna alebo viacero LU)
VZDIALENÉ METASTÁZY	
MX	vzdialené metastázy nemožno hodnotiť
M0	bez vzdialených metastáz
M1	prítomné vzdialené metastázy

TABUĽKA Č. 3: Klinické štádiá podľa TNM.

ŠTÁDIUM	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 (vrátane T1mic) N0 M0
IIA	T0 N1 M0 T1 (vrátane T1mic) N1 M0 T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 T1 (vrátane T1mic) N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
IIIC	akékoľvek T N3 M0
IV	akékoľvek T akékoľvek N M1

KOLOREKTÁLNY KARCINÓM

MUDr. Katarína Ševčíková[1,2], MUDr. Vanda Ušáková, PhD.[2]
[1.] I. Onkologická klinika LF UK, Bratislava
[2.] Interná onkologická klinika
Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava
Tel: 02/32 24 92 37
katka.sevcik@yahoo.com

Súhrn
Kolorektálny karcinóm (CRC) predstavuje závažný medicínsky problém. Nasledujúci prehľadový článok v prvej časti ponúka základné informácie týkajúce sa epidemiológie, etiológie a klinických príznakov tohto ochorenia, možností jeho diagnostiky a skríningu. Druhá časť sa venuje liečbe CRC podľa jednotlivých klinických štádií. Podrobnejšie je rozobratá predovšetkým systémová liečba a s ňou súvisiaca potenciálna toxicita a komplikácie.
Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, epidemiológia, etiológia, diagnostika, systémová liečba, toxicita

Summary
Colorectal carcinoma (CRC) is a serious public health problem. The following review article provides in its first part basic information about epidemiology and etiology of the disease, clinical signs, diagnostic options and screening. The second part describes the treatment of CRC according to clinical stages. It discusses in more detail especially the systemic therapy and potential toxicity and complications, which it can cause.
Key words: colorectal carcinoma, epidemiology, etiology, diagnosis, systemic treatment, toxicity

ÚVOD

Kolorektálny karcinóm predstavuje malignitu celosvetového významu a patrí mu prvenstvo spomedzi všetkých malignít gastrointestinálneho traktu. Rozsiahle populačné štúdie poukazujú na zvyšujúcu sa incidenciu tohto ochorenia a to predovšetkým v ekonomicky vyspelých krajinách. Presná etiopatogenéza tohto ochorenia známa nie je, bolo však identifikovaných viacero rizikových faktorov, ktoré sa dávajú do súvisu s jeho vznikom. Tak ako u iných malignít, aj tu zohráva dôležitú úlohu včasný záchyt ochorenia, ku ktorému môže významnou mierou prispieť najmä aktívny skríning. U včasných štádií ochorenia zohráva najdôležitejšiu úlohu predovšetkým chirurgická liečba, v indikovaných prípadoch spojená s následnou adjuvantnou chemoterapiou alebo chemo-rádioterapiou. U pokročilých diseminovaných štádií stojí v popredí systémová liečba pozostávajúca z chemoterapie a v poslednom období rozšírená aj o aplikáciu tzv. cielenej biologickej liečby.

EPIDEMIOLÓGIA A ZÁKLADNÉ FAKTY

CRC je celosvetovo tretím najčastejším nádorovým ochorením a zároveň štvrtou najčastejšou príčinou smrti spomedzi všetkých malignít *(Ferlay et al.,2010).* Približne 90% pacientov má v čase diagnózy viac ako 50 rokov. Celková incidencia a mortalita sú mierne vyššie u mužov ako u žien. Ženy majú častejšie lokalizovaný tumor v oblasti kolonu (1,2:1), zatiaľ čo karcinómy rekta sú častejšie u mužov (1,7:1). Z geografického hľadiska je incidencia CRC vyššia v rozvinutých krajinách (najmä USA, Kanada, severná a západná Európa, Austrália). V SR bolo v roku 2007 podľa údajov z Národného onkologického registra diagnostikovaných 1943 prípadov tohto ochorenia u mužov a 1408 prípadov u žien *(Safaei Diba et al.,2012).* S výnimkou nemelanómových nádorov kože táto diagnóza obsadila v rebríčku výskytu prvé miesto u mužov a druhé miesto u žien (za karcinómom prsníka).
Približne 25% pacientov s CRC má už v čase stanovenia diagnózy prítomné vzdialené metastázy a celkovo k ich rozvoju dochádza takmer u 50% pacientov, čo má zásadný dopad na prognózu tohto ochorenia *(Van Cutsem et al.,2010).* Kým 5-ročné prežívanie v I. štádiu presahuje 90%, v IV. štádiu klesá na hodnotu okolo 8% (*O'Connell et al.,2004).* Dlhodobejšie prežívanie u pacientov v IV. štádiu ochorenia, čiže v prípade metastatickej choroby, je možné dosiahnuť len radikálnym operačným riešením a odstránením metastáz. Najčastejšou lokalitou metastatického rozsevu je pečeň, z extraabdominálnych orgánov sú to pľúca, menej často postihnutými lokalitami sú kosti, obličky, nadobličky a mozog.
Najčastejším histologickým typom CRC je adenokarcinóm, ktorý tvorí 90–95% všetkých malignít.

ETIOPATOGENÉZA

Dôležitú úlohu pri vzniku malignít všeobecne zohrávajú poruchy bunkových regulačných mechanizmov. U kolorektálneho karcinómu predstavuje jednu z kľúčových genetických zmien strata funkcie tumorsupresorového génu APC, ktorej výsledkom je nekontrolované delenie buniek a zlyhanie apoptózy. Na úplnú stratu funkcie APC génu je nevyhnutný defekt oboch jeho alel. Vo väčšine prípadov (viac ako 80%) sa stretávame so sporadickou formou CRC, pri ktorej je defekt oboch alel získaný. Bezprostredná príčina, ktorá ho spôsobuje známa nie je. Existuje však viacero enviromentálnych, nutričných, genetických faktorov ako aj preexistujúcich ochorení, ktoré sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku CRC.
Mutácia APC génu (jednej alely) však môže byť aj hereditárna, ako je to napr. u familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP). V tomto prípade má daný jedinec kombináciu vrodeného defektu so získaným, ku ktorému dochádza v priebehu života vplyvom vyššie uvedených faktorov. Proces karcinogenézy je teda výrazne uľahčený a preto sa s hereditárne podmienenými formami CRC stretávame už aj v omnoho nižších vekových skupinách. Okrem FAP zaraďujeme k hereditárnym polypóznym syndrómom asociovaným s mutáciami rôznych génov aj ďalšie, ako napr. Peutz-Jeghersov syndróm, Cowdenov syndróm, familiárnu juvenilnú polypózu atď. Na dedičnom podklade vzniká aj hereditárny non-polypózny CRC (HNPCC),

označovaný aj ako Lynchov syndróm, ktorého podkladom sú defekty DNA reparačných génov (mismatch repair genes).
Pozitívna rodinná anamnéza na CRC a s ňou spojené zvýšené riziko jeho vzniku, je vyjadrené rôzne. Genetické faktory významne prispievajú k vzniku sporadického CRC, pričom dôležité je, či ide o prvo- alebo druhostupňového príbuzného a v akom veku bol u neho CRC diagnostikovaný. Prítomnosť CRC aspoň u jedného z prvostupňových príbuzných zvyšuje riziko vzniku CRC dvojnásobne *(Fuchs et al.,1994).* Ďalšie prídavné riziko je v prípade detekcie CRC u osoby mladšej ako 60 rokov.
Riziko vzniku CRC je zvýšené aj u viacerých foriem už spomínanej vrodenej predispozície pre toto ochorenie, ktorú má okolo 5 až 10% všetkých pacientov s CRC. Riziko vzniku CRC v podskupine familiárnej alebo hereditárnej formy varíruje od 15% u príbuzných pacienta, ktorému bol CRC diagnostikovaný pred 45. rokom života, cez 20% pre členov rodiny s dvomi prvostupňovými príbuznými s CRC po približne 70–90% u pacientov s FAP a HNPCC.
Medzi exogénne faktory zvyšujúce riziko vzniku CRC patrí vysokokalorická strava, nadmerná konzumácia červeného mäsa a alkoholu, fajčenie, sedavý spôsob života a obezita. Naopak za faktory, ktoré by mohli prispieť k zníženiu incidencie CRC sú považované vitamíny, antioxidanty, strava s vysokým obsahom vlákniny a zvýšený príjem kalcia, i keď výsledky viacerých štúdií nie sú v tomto smere jednoznačné. Z liekov sa s inhibíciou kolorektálnej karcinogenézy dávajú do súvisu nesteroidné antiflogistiká a inhibítory HMG-CoA reduktázy. Nižší výskyt CRC sa predpokladá u žien užívajúcich hormonálnu substitučnú terapiu v menopauze, ktorá však na druhej strane zvyšuje výskyt iných druhov malignít.
Vyššia incidencia CRC je popisovaná u pacientov so zápalovými ochoreniami čreva (ulcerózna kolitída, menej Crohnova choroba), pričom riziko vzniku CRC exponenciálne narastá s dĺžkou trvania kolitídy.
Riziko vzniku CRC je vyššie aj u pacientov s verifikovanými adenomatóznymi polypmi (najmä vilóznymi a tubulovilóznymi) v porovnaní s jedincami, ktorí polypy nemajú a narastá so zväčšujúcou sa veľkosťou polypu.

KLINICKÝ OBRAZ

Symptómy spojené so vznikom CRC môžu byť veľmi rozmanité a často nešpecifické. Zahŕňajú krvácanie z dolného tráviaceho traktu, problémy s vyprázdňovaním, striedanie obstipácie s hnačkami, bolesti brucha, meteorizmus, chudnutie, zmeny chuti do jedla, nauzeu, slabosť, subfebrility. Niekedy sa ochorenie môže manifestovať aj akútne, napr. vo forme ileózneho stavu *(Stein et al.,1993).* Pri fyzikálnom vyšetrení abdomenu môže byť hmatateľná tumorózna rezistencia. Krvácanie z tráviaceho traktu môže byť objektívne verifikované pri vyšetrení per rectum, a to buď vo forme čerstvej krvi (zvyčajne ľavostranné tumory a tumory rekta) alebo melény (pravostranné tumory). Naopak v iných prípadoch hemorágia nie je makroskopicky zjavná a potvrdí sa až cieleným vyšetrením stolice na okultné krvácanie. Nálezy ako lymfadenopatia, hepatomegália spojená s bolesťami pod pravým rebrovým oblúkom, ikterus, ascites, prípadne symptómy zo strany respiračného systému (kašeľ, dušnosť), už môžu signalizovať diseminácu ochorenia a vznik vzdialených metastáz. Vzhľadom na anatomické pomery býva obštrukcia čreva tumorom spojená s jeho distenziou a vznikom obstipácie častejšie pri ľavostranných nádoroch, pravostranné tumory môžu byť naopak dlho asymptomatické (črevo je v tejto oblasti priestranné, črevný obsah ešte riedky). Komplikácie CRC zahŕňajú príznaky spojené s rastom primárneho tumoru ako je akútne krvácanie, obštrukcia alebo perforácia čreva, môžu byť navodené aj metastázovaním do vzdialených orgánov. V prípade karcinómov lokalizovaných v oblasti rekta môžu mať pacienti tzv. rektálny syndróm, charakterizovaný tenezmami, po ktorých nasleduje defekácia krvavého hlienu. U primárneho pokročilého CRC alebo sekundárne, v dôsledku liečby môže dôjsť ku vzniku rektovaginálnych alebo rektovezikálnych fistúl.

DIAGNOSTIKA

Základný diagnostický algoritmus zahŕňa podrobnú anamnézu, klinické vyšetrenie, laboratórne testy, kolonoskopiu s odberom vzorky na histologické vyšetrenie a vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT).
Z anamnestických údajov je okrem iného veľmi dôležitá rodinná anamnéza, kedy pátrame po výskyte CRC resp. iných malignít u príbuzných pacienta (predovšetkým prvostupňových). Dôležité je zistiť aj vek, v akom bola malignita diagnostikovaná a v prípade jedincov mladšieho veku myslieť vždy aj na možnú hereditárnu formu CRC.
V krvnom obraze bývajú v dôsledku chronických strát krvi často zachytené prejavy sideropenickej mikrocytovej anémie. Z biochemických parametrov sa najmä pri pokročilejšom ochorení vyskytuje iónová dysbalancia alebo prejavy poruchy pečeňových funkcií. Z onkomarkerov sa najčastejšie stretávame s elevaciou hladiny karcinoembryonálneho antigénu (CEA), pričom jej ďalšie monitorovanie má veľký význam najmä postoperačne, ak došlo k jej normalizácii vďaka chirurgickej liečbe *(Rocklin et al.,1991).* Stúpajúca hodnota môže byť totiž prvou známkou recidívy ochorenia, či už lokálnej alebo vo forme vzdialených metastáz. V prípade metastatickej choroby nám CEA slúži hlavne na hodnotenie efektu aplikovanej systémovej liečby. Z ďalších onkomarkerov, ktoré môžu byť zvýšené v prípade CRC, ale aj u iných malignít gastrointestinálneho traktu, je to najmä CA 19-9, TPS a CA 72-4.
Vrámci klinického vyšetrenia je dôležité dôkladné vyšetrenie abdomenu a vyšetrenie per rectum, ktoré je rýchle, jednoduché a umožní nám odhaliť tumoróznu rezistenciu cca do vzdialenosti 7 cm od análneho okraja.
Kľúčovou diagnostickou metódou u CRC je kolonoskopické vyšetrenie. Kolonoskopia nám poskytuje informáciu o mukóze celého čreva a jej senzitivita pri detekcii tumorov je veľmi vysoká. Jej veľkou výhodou je možnosť získania bioptickej vzorky a v prípade nájdenia polypu aj polypektómia v jednom sedení.
Na určenie lokálnych pomerov, ale najmä na zhodnotenie rozsahu ochorenia (patologická lymfadenopatia, vzdialené metastázy) nám slúžia zobrazovacie vyšetrenia, z ktorých najviac využívaným je CT.

STAGING

Na klasifikáciu rozsahu ochorenia by mala byť v súčasnosti používaná výlučne TNM klasifikácia, založená na hĺbke tumoróznej invázie do črevnej steny, počte postihnutých regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti vzdialených metastáz [Tab č.1,2]. Aktuálne platí 7. edícia TNM klasifikácie podľa AJCC/UICC (American Joint Commitee on Cancer/International Union Agains Cancer) *(Edge et al.,2010).*

TABUĽKA Č. 1: TNM klasifikácia.

Tx	primárny tumor nemôže byť hodnotený
T0	bez prítomnosti primárneho tumoru
Tis	carcinoma in situ – intraepiteliálny alebo invadujúci do lamina propria
T1	invadujúci do submukózy
T2	invadujúci muscularis propriu
T3	invadujúci cez muscularis propriu do perikolorektálnych tkanív
T4a	penetrujúci viscerálne peritoneum
T4b	priamo invadujúci alebo adherujúci na okolité orgány alebo štruktúry
NX	regionálne lymfatické uzliny (LU) nemôžu byť hodnotené
N0	bez metastáz v regionálnych LU
N1a	metastáza v 1 regionálnej LU
N1b	metastáza v 2–3 regionálnych LU
N1c	satelitný tumorózny depozit bez postihnutia regionálnych LU
N2	metastázy v 4 a viac regionálnych LU
N2a	metastázy v 4–6 regionálnych LU
N2b	metastázy vo ≥7 regionálnych LU
M0	vzdialené metastázy neprítomné
M1a	metastázy obmedzené na 1 orgán alebo oblasť
M1b	metastázy vo ≥ 1 orgáne/oblasti alebo v peritoneu

TABUĽKA Č. 2: Štádiá ochorenia.

0. ŠTÁDIUM	Tis N0 M0
I. ŠTÁDIUM	T1 N0 M0 T2 N0 M0
II. ŠTÁDIUM	
IIa	T3 N0 M0
IIb	T4a N0 M0
IIc	T4b N0 M0
III. ŠTÁDIUM	
IIIa	T1-T2 N1/N1c M0 T1 N2a M0
IIIb	T3-T4a N1/N1c M0 T2-T3 N2a M0 T1-T2 N2b M0
IIIc	T4a N2a M0 T3-T4a N2b M0 T4b N1-N2 M0
IV. ŠTÁDIUM	
IVa	akékoľvek T akékoľvek N M1a
IVb	akékoľvek T akékoľvek N M1b

SKRÍNING

Skríning CRC má veľký význam vzhľadom na vysokú incidenciu a mortalitu tohto ochorenia. Všetky organizácie, ktoré formovali smernice pre skríning odporúčajú, aby sa s ním u bežnej populácie začalo od 50. roku života. Najčastejšie používanými vyšetreniami v rámci skríningu je test na prítomnosť okultného krvácania v stolici (TOKS) a kolonoskopia. Presné odporúčania a postupy sú stanovené na základe rizikovosti jedinca, pričom rozlišujeme pacientov s bežným rizikom a zvýšeným rizikom vzniku CRC.

Formy skríningu sú rôzne. Jednou z možností je oportúnny skríning, pri ktorom praktický lekár ponúka svojim kapitovaným poistencom vo veku nad 50 rokov, s bežným rizikom vzniku CRC TOKS, prípadne sa poistenec hlási na vyšetrenie sám. Poistenec s bežným rizikom vzniku CRC, má u nás zo zákona nárok na toto vyšetrenie každé dva roky (u poistencov so zvýšeným rizikom nie je test vekovo obmedzený). V prípade pozitivity testu, musí byť poistenec vždy odoslaný na kolonoskopické vyšetrenie. Ďalšou možnosťou je pozývací skríning, ktorý už aktívne prebieha vo viacerých európskych štátoch a jeho podkladom je aktívne posielanie TOKS vybranej populácii obyvateľstva. V SR už v tomto smere úspešne bežala predpilotná štúdia *(Hrčka et al.,2010)*. Treťou možnosťou je skríning kolonoskopický. Aj u nás už od 1. 4. 2009 platí zákon, ktorý umožňuje poistencovi staršiemu ako 50 rokov absolvovať skríningové kolonoskopické vyšetrenie. Vyšetrenie je hradené a poistenec s bežným rizikom vzniku CRC má na neho nárok raz za 10 rokov (ak bolo iniciálne vyšetrenie negatívne).

V prípade jedincov so zvýšeným rizikom vzniku CRC sú intervaly pre skríning a dispenzarizáciu striktnejšie:

1. Pozitívna rodinná anamnéza na CRC alebo polypy.

Jedincom s prvostupňovým príbuzným (rodič, súrodenec, dieťa) s CRC alebo adenomatóznym polypom, detekovaným vo veku menej ako 60 rokov alebo s dvomi prvostupňovými príbuznými s verifikovaným CRC v akomkoľvek veku, sa odporúča začať so skríningovou kolonoskopiou vo veku 40 rokov alebo o 10 rokov skôr ako bol vek pri najvčasnejšej detekcii CRC v rodine, podľa toho, čo vychádza skôr a opakovať toto vyšetrenie á 5 rokov.

2. FAP.

Flexibilná sigmoidoskopia od 10–12 rokov, genetické testovanie, endoskopia horného GIT á 1–3 roky.

3. HNPCC.

Kolonoskopia á 1–2 roky od veku 20–25 rokov alebo vo veku o desať rokov menej, ako sa vyskytol prvý prípad tohto ochorenia v rodine, podľa toho, čo bolo skôr (zvážiť súčasne skríning na nádorové postihnutie maternice alebo vaječníkov, tzn. hysteroskopia, transvaginálne USG).

4. Osobná anamnéza adenomatóznych polypov.

A: V prípade 1 alebo viac ako 1 polypu, ktoré sú malígne alebo veľké alebo ak kolonoskopia bola inkompletná, odporúča sa realizovať ju v skrátených intervaloch.

B: V prípade 3 a viacerých polypov kolonoskopia á 3 roky.

C: V prípade 1–2 polypov (1 cm) kolonoskopia á 5 rokov alebo častejšie.

Ďalšie a bližšie spresnenie časových intervalov závisí od typu polypov (vilózne/tubulovilózne/tubulárne), stupňa dysplastických zmien, ich kompletného/inkompletného odstránenia atď.

5. Osobná anamnéza CRC

A: V prípade, že kolonoskopia v čase diagnózy nebola kompletná kvôli obštrukcii, zopakovať ju o 3–6 mesiacov po resekcii.

B: V prípade, že bola kolonoskopia v čase stanovenia diagnózy kompletná, zopakovať ju o 1 a 3 roky po operácii (resp. po predchádzajúcej kolonoskopii) a potom á 5 rokov v prípade normálneho nálezu.

6. Inflamatórne ochorenie čreva

(ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) – odporúčané pravidelné kolonoskopické sledovanie. *(Rex et al.,2000) (Winawer et al.,2003)*

LIEČBA CRC A JEJ TOXICITA

Liečba CRC závisí v prvom rade od rozsahu a štádia ochorenia a vyžaduje úzku spoluprácu medzi klinickým onkológom, chirurgom a rádioterapeutom.

LOKALIZOVANÉ OCHORENIE

(I. - III. klinické štádium)

Základom terapie vo včasných štádiách ochorenia je chirurgický výkon, ktorého dôležitou súčasťou je regionálna lymfadenektómia a pri karcinómoch rekta totálna excízia mezorekta. V I. klinickom štádiu adjuvantná chemoterapia nie je indikovaná. V II. klinickom štádiu sa uprednostňuje individuálny prístup a adjuvantná liečba je zvažovaná len u rizikových pacientov.

V III. klinickom štádiu (postihnutie regionálnych lymfatických uzlín – LU) je adjuvantná (pooperačná) chemoterapia štandardným terapeutickým postupom. Celková dĺžka adjuvantnej liečby je šesť mesiacov a zahájená by mala byť do šiestich týždňov od operačného zákroku. Základom adjuvantnej liečby sú fluoropyrimidíny (5-fluorouracil alebo perorálny kapecitabín) a oxaliplatina, pričom preferovaná je kombinácia uvedených preparátov pred monoterapiou fluoropyrimidínmi. Dôležité je zohľadniť nežiaduce účinky. Hlavným, dávku limitujúcim vedľajším účinkom oxaliplatiny je neurotoxicita, ku ktorej patria senzorické periférne neuropatie, charakterizované dyzestéziami a/alebo parestéziami v končatinách, niekedy sprevádzané aj kŕčmi. Často ich môže vyvolať alebo zhoršiť chladné prostredie. Neurotoxicita vo väčšine prípadov postupne vymizne po ukončení aplikácie oxaliplatiny, avšak niekedy môže pretrvávať až 48 mesiacov od skončenia chemoterapie. Fluoropyrimidíny môžu navodiť koronarospazmy manifestujúce sa bolesťou na hrudníku, pričom nie vždy musia byť sprevádzané aj zmenami na EKG. Vyskytnúť sa môžu tiež arytmie, kongestívne zlyhanie srdca, infarkt myokardu, kardiomyopatia, hypertenzná reakcia a v ojedinelých prípadoch až náhla smrť. Väčšina kardiálnych komplikácií sa manifestuje priamo počas podávania liečby, ale niekedy sa môžu vyskytnúť aj s odstupom viacerých dní od aplikácie chemoterapie. Preexistujúce kardiovaskulárne ochorenia v anamnéze (ischemická choroba srdca, arytmie) zvyšujú riziko možnej kardiotoxicity, preto je potrebné venovať týmto pacientom zvýšenú pozornosť *(Mladosievičová et al.,2012).* Pri kombinovanej liečbe fluoropyrimidínmi a oxaliplatinou sa môžeme stretnúť s gastrointestinálnou toxicitou vo forme hnačiek, nauzey, zvracania alebo mukozitídy. Časté sú aj prechodné zmeny v krvnom obraze, predovšetkým neutropénie a trombocytopénie. Pri febrilitách s leukopéniou a neutropéniou ťažšieho stupňa je nevyhnutná širokospektrálna antibiotická liečba, prípadne aj hospitalizácia pacienta, aby sa predišlo závažným, život ohrozujúcim komplikáciám ako je sepsa až septický šok.

Pri rektálnom karcinóme má dôležité miesto v liečbe rádioterapia. Neoadjuvantná (predoperačná) rádioterapia alebo rádio-chemoterapia sa odporúčajú pri lokálne pokročilých štádiách (T3,T4) a pri pozitívnych LU podľa vstupných zobrazovacích vyšetrení. Cieľom je zmenšenie objemu nádorovej masy („downstaging“) a dosiahnutie operability. Chirurgický zákrok by mal nasledovať 6 týždňov po skončení rádioterapie, kedy odznievajú akútne postradiačné komplikácie. Z cytostatík sa pri karcinóme rekta používajú fluoropyrimidíny. V niektorých prípadoch je rádio-chemoterapia indikovaná aj po operačnom zákroku.

METASTATICKÉ OCHORENIE

(IV. klinické štádium)

V prípade metastatickej choroby je nevyhnutné stanoviť iniciálne cieľ liečby, tzn. či bude paliatívna alebo potenciálne kurabilná v prípade možnosti resekcie pečeňových a/alebo pľúcnych metastáz. Medzi dôležité faktory, ktoré ovplyvňujú liečebnú stratégiu patrí celkový výkonnostný stav pacienta, komorbidita a riziko toxicity, ktorá môže byť navodená príslušným chemoterapeutickým režimom. Najväčšiu skupinu pacientov v IV. štádiu ochorenia tvoria tí, ktorí majú už iniciálne neresekovateľné ochorenie, s viacpočetnými metastázami a nie je šanca na ich vyliečenie. Cieľom liečby je v tomto prípade predĺžiť celkové prežívanie, zmierniť symptómy ochorenia a zabezpečiť čo najlepšiu kvalitu života. Základom liečby metastatického CRC bol vyše 40 rokov 5-fluorouracil, ktorým boli dosiahnuté 10–15% liečebné odpovede, s mediánom prežívania okolo desať mesiacov. Významnú zmenu v terapeutických výsledkoch prinieslo zavedenie nových cytostatík – irinotekánu a oxaliplatiny, pričom viaceré štúdie jednoznačne potvrdili, že ich kombináciou s fluoropyrimidínmi je možné dosiahnuť vyššie percento liečebných odpovedí (40–50%), dlhšie prežívanie bez progresie (7–9 mesiacov) a aj celkové prežívanie (16–20 mesiacov) *(Saltz et al.,2000; de Gramont et al.,2000; Douillard et al.,2000).* Odlišný je toxický profil spomínaných preparátov. Kým pri oxaliplatine dominuje už spomínaná neurotoxicita, irinotekán spôsobuje častejšie gastrointestinálnu toxicitu, hlavne nauzeu a hnačky. Hnačky sú väčšinou oneskorené (za viac ako 24 hodín po podaní liečby, ešte častejšie po niekoľkých dňoch). V terapii sa odporúča loperamid 2 mg každé dve hodiny, maximum 8–12 tabliet denne. Dôležitá je pritom dostatočná hydratácia so sledovaním vnútorného prostredia. Pri pretrvávaní ťažkostí viac ako 36–48 hodín je nutné zvážiť hospitalizáciu pacienta. U malej skupiny pacientov môže vzniknúť akútny cholinergný syndróm, ktorý sprevádza hnačka, bolesti až kŕče v abdomene, salivácia, lakrimácia a mióza. Liečebný efekt má subkutánne podanie atropínu v dávke 0,25 mg, ktorý je následne podávaný aj profylakticky pred každou ďalšou aplikáciou irinotekánu.

Ďalším významným krokom bolo zavedenie cielenej biologickej liečby, ktorá vychádza z novších poznatkov o správaní sa nádorových buniek. Preparáty z tejto skupiny pôsobia selektívne na intracelulárne signálne kaskády, ktoré ovplyvňujú dôležité procesy ako je rast a delenie buniek, angiogenéza, apoptóza, atď. Predstaviteľmi biologickej liečby sú u metastatického CRC dva typy monoklonových protilátok - anti-VEGF, ktoré sú namierené proti vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru a anti-EGFR, ktoré pôsobia proti receptoru pre epidermálny rastový faktor. Angiogenéza je proces nevyhnutný pre rast primárneho nádoru aj formovanie metastáz. Antiangiogénne lieky blokujú novotvorbu ciev, vedú k zastaveniu rastu nádoru a zároveň umožňujú aj lepší prienik cytostatík k nádorovým bunkám. Hlavným predstaviteľom anti-VEGF liečby je bevacizumab, ktorý je účinný najmä v prvej a druhej línii liečby v kombinácii s chemoterapiou (5-FU/kapecitabín, oxaliplatina/irinotekán). K jeho najčastejším nežiaducim účinkom patrí kardiovaskulárna toxicita, hlavne hypertenzia, ktorá sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, preto je pri terapii bevacizumabom odporúčané pravidelné monitorovanie krvného tlaku. Preferovanou stratégiou liečby v prípade hypertenzie indukovanej bevacizumabom sú antihypertenzíva z triedy ACE inhibítorov, dihydropyrimi-

dínových kalciových blokátorov a sartany. ACE inhibítory a sartany sa využívajú aj pre ich nefroprotektívny účinok pri proteinúrii, ktorá môže byť taktiež navodená bevacizumabom. U niektorých pacientov sa môže vyskytnúť krvácanie, najčastejšie z gastrointestinálneho traktu. K závažnejším nežiaducim účinkom bevacizumabu patria tromboembolické komplikácie, predovšetkým arteriálne trombózy (infarkt myokardu, cievne mozgové príhody), gastrointestinálne perforácie a sťažené hojenie rán.

Anti-EGFR protilátky (cetuximab, panitumumab) bývajú aplikované v prvej aj v neskorších líniách liečby, a to v kombinácii s chemoterapiou alebo aj v monoterapii. Obidve majú podobné spektrum nežiaducich účinkov. Sú to predovšetkým raš, iónová dysbalancia (najmä hypomagnezémia), hnačky, infúzne hypersenzitívne reakcie rôzneho stupňa závažnosti, ktoré majú anafylaktoidný charakter a vyskytujú sa približne v 20% u cetuximabu (chimerická humánno-myšia IgG1 protilátka) a v 4% u panitumumabu (humánna IgG2 protilátka) a veľmi zriedkavo intersticiálne ochorenie pľúc. Kožná toxicita prechádza niekoľkými fázami - od začervenania kože, cez výsev papulopustulárneho exantému až po krusty. Suchosť pokožky býva často spojená so svrbením, olupovaním kože a tvorbou fisúr. Tieto oblasti sú následne náchylnejšie na bakteriálnu superinfekciu. Pacientom sa odporúča vyhýbať sa priamemu slnku, dôležitá je hydratácia a zvláčňovanie kože emolientnými krémami. Pri prurite je vhodné aplikovať mentolové lócia (Eucerin), prípadne lokálne kortikosteroidy, v rámci systémovej liečby sú využívané antihistaminiká, z antibiotík predovšetkým doxycyklín (*Poláková,2009).* Pokles sérového magnézia pri anti-EGFR liečbe sa vyskytuje skoro u všetkých pacientov, incidencia je priamo úmerná dĺžke aplikovanej liečby. Výrazná hypomagnezémia môže spôsobiť predĺženie QT intervalu s rizikom vzniku arytmie. Pacienti bývajú v týchto prípadoch unavení, somnolentní alebo naopak iritabilní. Tieto stavy si vyžadujú intravenóznu suplementáciu magnézia každé 2–3 dni, s pravidelným monitorovaním jeho hladín. Pokles sérového magnézia môže byť súčasne sprevádzaný aj hypokalciémiou a hypokaliémiou, preto sa odporúča sledovanie ionogramu v mesačných intervaloch počas celej liečby a ešte aj dva mesiace po jej ukončení *(Costa et al.,2011).*

Osobitnú skupinu pacientov s metastatickým CRC tvoria pacienti s potenciálne resekabilnými metastázami (predovšetkým v pečeni). U nich uprednostňujeme od začiatku agresívnejší liečebný prístup založený zvyčajne na dvojkombinácii cytostatík s biologickou liečbou. Táto liečba sa označuje aj ako konverzná, keďže jej cieľom je zmena iniciálne neresekabilného ochorenia na resekabilné. Resekcia sa realizuje hneď ako je to technicky možné, optimálne po 2–4 mesiacoch systémovej liečby. Dlhodobejším podávaním sa totiž zvyšuje toxické poškodenie pečene a perioperačná morbidita. Oxaliplatina môže viesť ku vzniku sinusoidálnej obštrukcie (makroskopicky obraz tzv. „modrej pečene"), ktorá sa pozoruje najmä pri súčasne zvýšených hodnotách ALP a GMT. Irinotekán môže najmä u pacientov so zvýšeným BMI indukovať steatózu/steatohepatitídu („žltá pečeň"). V prípade kompletnej resekcie solitárnej metastázy (pečeň, pľúca) môže 5-ročné prežívanie presiahnuť 50%, pri počte ložísk menej ako štyri je to 30–50% *(Van Cutsem et al.,2006; Choti et al.,2002)*.

Kombinovaná cytostatická liečba, biologická liečba a pokroky v chirurgickej resekcii metastáz prispeli u pacientov s pokročilým CRC k predĺženiu priemerného prežívania na približne dva roky.

Pri pokročilom metastatickom ochorení sa liečba podáva do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, pričom je dôležité rešpektovať potreby pacienta, s ktorým by mal byť každý plánovaný postup podrobne prediskutovaný. Účinnosť terapie sa hodnotí prostredníctvom klinického vyšetrenia, laboratórnych parametrov vrátane onkomarkerov a zobrazovacími vyšetreniami (CT, MR, prípadne PET-CT).

ZÁVER

CRC predstavuje závažné ochorenie, s nepriaznivou prognózou v prípade neskorého záchytu. Na druhej strane však máme k dispozícii skríningové metódy, ktoré môžu významne prispieť k zníženiu incidencie a mortality CRC. Preto je nesmierne dôležité pacientov informovať o týchto možnostiach a podnietiť v nich aktívny prístup ku svojmu zdraviu. Pri liečbe CRC sa kladie dôraz na multidisciplinárnu spoluprácu. Vo včasných štádiách je najdôležitejšia chirurgická liečba, v prípade metastatickej choroby je to systémová liečba, ale aj u týchto pacientov je potrebné zvážiť možnosť chirurgickej resekcie metastáz. Pri rozhodovaní o liečebnom postupe zohráva dôležitú úlohu, okrem rozsahu a štádia ochorenia, aj výkonnostný stav pacienta, komorbidita, biologická povaha ochorenia a ním navodené symptómy a v neposlednom rade aj samotné želanie pacienta. Liečba CRC si v súčasnosti vyžaduje vysoko individuálny prístup, opierajúci sa o výsledky randomizovaných klinických štúdií fázy III, s cieľom dosiahnuť čo najvyššiu účinnosť pri minimalizácii toxicity.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Costa, A., et al., Hypomagnesaemia and targeted anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) agents. Target Oncol, 2011. 6(4): p. 227–33.
1. Choti, M.A., et al., Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg, 2002. 235(6): p. 759–66.
1. de Gramont, A., et al., Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol, 2000. 18(16): p. 2938–47.
1. Douillard, J.Y., et al., Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet, 2000. 355(9209): p. 1041–7.
1. Edge, S.B. and C.C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol, 2010. 17(6): p. 1471–4.
1. Ferlay, J., H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
1. Available from: http://globocan.iarc.fr
1. Fuchs, C.S., et al., A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med, 1994. 331(25): p. 1669–74.
1. Hrčka, R., et al., Prepilotná štúdia skríningu KRCa pomocou I-TOKS na Slovensku. Gastroenterologia pre prax, 2010. 9(3): p. 131–5.
1. Mladosievičová, B. Kardiotoxicita iných klasických protinádorových farmák. In: Mladosievičová, B. et al. Kardioonkológia. Bratislava: SAP 2012: p. 50–51.
1. O'Connell, J.B., M.A. Maggard, and C.Y. Ko, Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(19): p. 1420–5.
1. Poláková, K. Akneiformný raš a iné kožné toxicity spojené s podávaním inhibítorov HER1/EGFR. Dermatol. prax, 2009. 4(1): p. 6–9
1. Rex, D.K., et al., Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 2000. 95(4): p. 868–77.
1. Rocklin, M.S., A.J. Senagore, and T.M. Talbott, Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum, 1991. 34(9): p. 794–7.
1. Safaei Diba Ch., et al., Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007. Bratislava: NCZI, 2012.
1. Saltz, L.B., et al., Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med, 2000. 343(13): p. 905–14.
1. Stein, W., et al., Characteristics of colon cancer at time of presentation. Fam Pract Res J, 1993. 13(4): p. 355–63.
1. Van Cutsem, E., B. Nordlinger, and A. Cervantes, Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v93–7.
1. Van Cutsem, E., et al., Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer, 2006. 42(14): p. 2212–21.
1. Winawer, S., et al., Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology, 2003. 124(2): p. 544–60.

LIGA PROTI RAKOVINE
VÁS POZÝVA DO CENTIER POMOCI

Centrum pomoci Bratislava
Brestová 6
821 02 Bratislava – Ružinov
Tel.: 02/52 92 17 35
Fax.: 02/20 81 20 47
lpr@lpr.sk, recepcia@lpr.sk

Centrum pomoci Košice
Paulínyho 63
040 01 Košice
Tel.: 055/685 35 46
0902 893 299
slatina@lpr.sk

Centrum pomoci Martin
Kukučínova 2
036 01 Martin
Tel.: 043/324 04 87
sykorova@lpr.sk

Centrá pomoci sú určené pre onkologických pacientov, ich blízkych a príbuzných, ale aj pre zdravú populáciu, ktorá má záujem dozvedieť sa viac o prevencii a zdravom životnom štýle.

V centrách pomoci Vám pomôžeme hľadať spôsob, ako sa zbaviť strachu, neistoty, úzkosti, stresu, i ako si zlepšiť zdravotný stav po fyzickej stránke.

Všetky poskytované služby sú bezplatné. Náklady súvisiace s ich zabezpečením znáša LPR v plnom rozsahu.

Programy pre onkologických pacientov:
- služby fyzioterapeuta
- pohybové aktivity – pilates, joga, tanec, relaxačné cvičenia
- kreatívne kurzy
- kurzy cudzích jazykov
- besedy s odborníkmi z rôznych oblastí
- kultúrne podujatia
- knižnica

Programy pre širokú verejnosť a onkologických pacientov:
Linka pomoci – odborné poradenstvo onkológov, psychológov a sociálnych pracovníkov na tel.: 02/52 96 51 48, osobne v jednotlivých centrách, emailové poradenstvo na www.lpr.sk/poradna.

LIGA PROTI
RAKOVINE

BOLESŤ

MUDr. Andrea Škripeková, PhD.
Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava
andrea.skripekova@nou.sk
Korešpondujúci autor:
MUDr. Kristína Križanová, PhD.
Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Súhrn
Úspech v liečbe bolesti závisí najmä na dôkladnej anamnéze, znalosti liekov, ich efektu i vedľajších účinkoch. Výber a použitie farmakologickej liečby treba odvodiť od klinického stavu a typu bolesti.
Kľúčové slová: Manažovanie bolesti, prelomová bolesť, opioidy

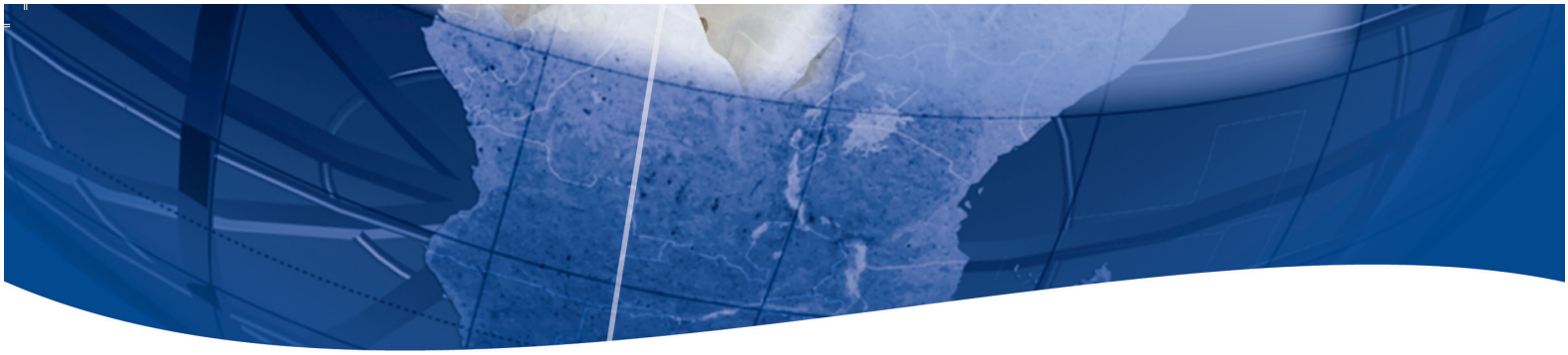
Summary
Success in the treatment of pain depends mainly on careful history, knowledge of drugs, their effects and side effects. Selection and use of pharmacological treatment should be derived from the clinical condition and the type of pain.
Key words: Managing of pain, breaktrought pain, opioids

ÚVOD
Úlohou medicíny vždy bolo zachovávať a prinavracať zdravie a uľaviť pri utrpení. Pochopiť a používať medicínske vedomosti o liečbe bolesti spĺňa obidva tieto ciele. Bolesť je najčastejším symptómom, ktorý pacienta privedie k lekárovi. Bolesť má významnú úlohu v ochrane organizmu pred narušením homeostázy organizmu tým, že upozorní a lokalizuje poškodenie tkanív. Rôzne typy poškodenia majú charakteristický spôsob, akým na seba upozorňujú, preto je dôležité rozoznať kvalitu, časový priebeh a lokalizáciu bolesti, na ktorú sa pacient sťažuje. To nám umožní stanoviť príčinu bolesti. Diagnostika je jedným z najzaujímavejších procesov v medicíne, našou zodpovednosťou však zostáva aj úľava od bolesti.
Medzinárodná organizácia zaoberajúca sa liečbou bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) definuje bolesť ako nepríjemnú zmyslovú a citovú skúsenosť spojenú s aktuálnym alebo potenciálnym poškodením tkaniva alebo popisovanú slovami vyjadrujúcimi takéto poškodenie. Je to vždy subjektívny pocit a vždy komplexný pocit. 80% onkologicky chorých v poslednom pol roku života má bolesti.Chronická bolesť je iná ako akútna bolesť: stráca význam varovného signálu, môže byť znakom progredujúceho ochorenia, vyvoláva nespavosť, vyčerpanosť a únavu, úzkosť, strach, hnev, je prekážkou komunikácie a riešenia ďalších – sociálnych, psychologických a spirituálnych problémov. Chronická bolesť pri pokročilom nádorovom ochorení súvisí aj s inými fyzickými ťažkosťami (kašeľ, dýchavica, opuchy, voľná tekutina v bruchu, poruchy činnosti tráviaceho traktu až ileus, ochrnutie). Bolesť, fyzická slabosť a nemohúcnosť, závislosť na pomoci druhých sú najčastejšími príčinami utrpenia a straty ľudskej dôstojnosti.

U pacientov s onkologickým, pokročilým ale aj lokalizovaným a kurabilným ochorením môže mať viacero príčin:
- Môže byť vyvolaná nádorom. Nádorová bolesť môže byť nociceptívna somatická a nociceptívna viscerálna a neuropatická. Za najťažšie algické syndrómy považujeme tie, kde je kombinovaná neuropatická a nociceptívna bolesť spojená s poruchami pasáže tráviacim traktom.
- Vyvolaná liečbou: bolesti po operácii, po rádioterapii, po chemoterapii
- Nesúvisiaca s onkologickým ochorením (bolesti z degeneratívnych zmien na kĺboch, pri diabetickej neuropatii, pri angine pectoris)

Úspešná liečba bolesti stojí na dvoch veciach: jednak na dôkladnej anamnéze a vynikajúcej znalosti liekov, ich interakcií navzájom a interakcií s inými liekmi, ktoré pacient užíva. Liečba bolesti je väčši-

INZERCIA



GEDEON RICHTER

Už celé generácie prinášame
kvalitnú terapiu

Gedeon Richter Slovakia s.r.o., Šoltésovej 14, 811 08 Bratislava, e-mail: richtergedeon@richterg.sk

nou procesom, v ktorom je dôležité ju modulovať podľa jej efektu, podľa výskytu vedľajších účinkov liekov a anticipovať problémy na základe anamnézy, typu bolesti a stavu pacienta. Pri manažovaní bolesti by sme mali vždy mať na pamäti jej príčinu a možnosti ovplyvnenia. Ak je príčinou kŕčových bolestí brucha stenotizujúci tumor na čreve, mali by sme zvážiť všetky možnosti ako črevo spriechodniť. Aj keď je stav pacienta vážny, možno zvážiť laserdeštrukciu tumoru v rekte, zavedenie stentov... Vždy by sme mali zvážiť možnosti rádioterapie a chemoterapie na zmenšenie útlakových syndrómov. Pred zahájením farmakologickej liečby bolesti pri vyšetrovaní pacienta s bolesťou si musíme zodpovedať minimálne štyri otázky, ktoré nás dovedú k výberu vhodného lieku, zvyčajne vhodnej kombinácie viacerých liekov.

1. Môže mať bolesť popisovaná pacientom neuropatický charakter? Ak áno, pacient použije pri opise svojej bolesti slová ako pálenie, brnenie, štípanie, rezanie, prípadne opisuje bolesť ako elektrický impulz, ktorý sa opakuje, niekedy prichádza vo vlnách, niekedy môže byť spustený obyčajným dotykom určitého miesta. Takto treba od klasickej nociceptívnej bolesti odlíšiť aj kŕče pri distenzii dutých orgánov (čriev).
2. Aká je intenzita bolesti? Bude vyžadovať použitie opioidu?
3. Mal niekedy v minulosti pacient skúsenosť s opioidmi – napr. s tramadolom? Vracal po ňom? Znášal ho dobre?
4. Má pacient renálnu insuficienciu alebo sa môže v budúcnosti s progresiou jeho ochorenia vyskytnúť?

Tzv. periférne analgetiká – nesteroidné antireumatiká (NSAID), paracetamol a metamizol sú prvé v analgetickom rebríčku WHO, ale nemali by sme ich vysadzovať ani keď použijeme druhý alebo tretí stupeň analgézie podľa WHO – slabé alebo silné opioidy. Účinok NSAID a paracetamolu je napríklad pri incidentálnej bolesti, bolesti pri začiatku pohybov, nenahraditeľný ani vyššími dávkami silných opioidov. Periférny a centrálny účinok analgetík je synergický. Tiež spazmolytický účinok metamizolu pôsobí synergicky aj pri použití v kombinácii so silnými opioidmi.

Použitie opioidov u pacientov s nádorovou bolesťou je plne indikované pri intenzívnej bolesti. Môžeme začať slabými opioidmi – TRAMADOL, ktorého dávku môžeme titrovať do 400-600 mg/24 hodín. Liekom prvej voľby pri liečbe silnej bolesti zostáva MORFIN, ktorý máme k dispozícii ako retardovanú formu (MST continus®), roztok na i.v. použitie a rýchloúčinkujúcu tabletu (Sevredol®), ktorá má nástup účinku do pol hodiny a účinok môže pretrvávať 4 hodiny. Rýchloúčinkujúce formy sa môžu používať pri nastavovaní pacienta na účinnú dávku a aj ako liečba prelomovej bolesti pri dobrej liečbe bazálnej bolesti, o ktorej budeme hovoriť podrobnejšie.

Niekedy prvú voľbu silného opioidu ovplyvňuje určitá špecifická situácia:

- Renálna insuficiencia: liekom prvej voľby bude skôr retardovaný HYDROMORFON, transdermálny FENTANYL alebo transdermálny BUPRENORFIN. Tieto preparáty nekumulujú pri renálnej insuficiencii toxické metabolity ako je to pri morfíne.
- Potenie a/alebo teploty: liekom voľby nebudú transdermálne formy opioidov pre nepravidelné vstrebávanie.
- Syndróm krátkeho čreva a stav po resekciách najmä na tenkom čreve: tu uprednostníme transdermálne formy, pretože absorbcia pri retardovaných tabletách z tráviaceho traktu nebude predvídateľná alebo manažovateľná. Ak by sa nemohli aplikovať transdermálne formy, musíme použiť parenterálne i.v. alebo subkutánne použitie morfínu, výnimočne aj fentanylu.
- Pacienti s preexistujúcim pľúcnym ochorením, chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou: uprednostňujeme buprenorfín pre jeho parciálne duálne účinky na μ-receptory v CNS, ktoré v menšej miere spôsobujú depresiu dychového centra.
- Prítomnosť neuropatickej zložky: TAPENTADOL, BUPRENORFIN, pri muskuloskeletálnej bolesti s neuropatickou komponentou: OXYCODON

Ak potrebujeme vymeniť silný opioid, rotovať opioidy, v tabuľke 1 sú údaje o ekvinalagetických dávkach jednotlivých preparátov. Hneď na začiatku podávania opioidov musíme pacienta poučiť o nežiaducich účinkoch a pomôcť mu zvládnuť ich manažovanie. Je najlepšie to urobiť ústne ale poznámky o predvídateľných vedľajších účinkoch je dobré zaznamenať do správy, ktorú pacient od nás obdrží. Tento moment pri vyšetrení považujem za veľmi dôležitý, pretože strach z nežiaducich účinkov, prípadne ich prekvapivý výskyt sú najväčšími problémami v compliance liečby bolesti.

- Strach zo závislosti. Dôkladne pacientovi vysvetlíme, že ak sa opioid podáva ako analgetikum, nevzniká pocit eufórie a príjemnej ospalosti, ktorá vedie k psychickej závislosti s nutnosťou zvyšovania dávok. V tejto súvislosti je dôležité nepoužívať opioidy ako sedatívum.
- Nauzea a vracanie. Je dôležité pacienta informovať, ak je tzv. „opioid naive", že sa môžu vyskytnúť. U väčšiny pacientov nasadzujeme pri prvom kontakte s opioidmi aj antiemetiká (metoclopramid, haloperidol v kvapkách v dávke 3x3-5 kvapiek, tietylperazín). Ak sa nevoľnosť alebo vracanie v súvislosti s opioidmi nevyskytne do troch dní, možno antiemetiká bezpečne vysadiť. Na nauzeu a vracanie vzniká rýchlo tolerancia.
- Depresia dychového centra. Pri správnom dávkovaní a titrácii dávok nevznikne u pacientov vážny problém s depresiou dychového centra. Problém môže nastať u starších pacientov, alebo u pacientov s latentným renálnym poškodením (pacienti s liečenou hypertenziou, diabetom), u ktorých môže prísť k retencii toxických morfínových metabolitov, hlavne pri dehydratácii. Správna liečba bolesti prináša so sebou aj úľavu v podobe hlbšieho spánku pri predchádzajúcom vyčerpaní pri bolestiach ale aj iniciácia liečby silnými opioidmi môže byť sprevádzaná sedáciou pacienta, na ktorú vznikne návyk, ak však pacient hlbšie a dlhšie spí a prestane prijímať tekutiny, môže prísť k intoxikácii. Preto treba rizikového pacienta na sedáciu pripraviť, poučiť ho i jeho rodinu o zachovaní príjmu tekutín aj za cenu budenia.
- Zápcha. Je najtorpídnejším nežiaducim účinkom opioidov. Je prítomná VŽDY. Treba ju predpokladať a pacienta poučiť o nutnosti starostlivosti o stolicu použitím aj kombinácie zmäkčujúcich a kontaktných laxatív.

V závislosti na klinickom stave a type bolesti môžeme použiť aj tzv. adjuvantné lieky ako sú: spazmolytiká, kortikosteroidy, antiepileptiká, antidepresíva, anxiolytiká, antiemetiká, neuroleptiká, myorelaxanciá, inhibítory kostnej resorpcie (bisfosfonáty, denosumab), ketamín. Pri efektívnej liečbe bolesti sa do 3 dní dostaví spánok bez bolestí, do 3-5 dní by sa mal dostaviť odpočinok posediač-

ky, bezbolestná chôdza do 5-7 dní. Pri dlho neliečenej bolesti a depresii sa však efektívna analgézia dostaví až za 3-4 týždne. Ak sa nedosiahne 90%-ná úľava bolestí, zvýšiť dávku silného opioidu o 50% dvakrát za sebou aj za cenu ospalosti a pri neúspechu zvoliť inú taktiku (napr.spinálna analgézia). Špecifickým problémom v manažmente bolesti je tzv. prelomová bolesť (PB), ktorá je definovaná ako náhle vzniknutá bolesť pri dobre kontrolovanej chronickej alebo tzv. „bazálnej" bolesti. U pacientov s onkologickým ochorením, ktorí užívajú silné opioidy sa vyskytuje asi v 90%. Môže byť spontánna alebo pri určitej udalosti, ktorá môže byť predvídateľná (začiatok fyzickej aktivity, preväz rany) alebo nepredvídateľná (napríklad kašeľ). Má relatívne rýchly začiatok a krátke trvanie, priemerne 20-30 min., ale môže trvať od jednej minúty do 2-3 hodín. Základom pre liečbu PB je záchranná medikácia. Vo väčšine prípadov u pacientov s nádorovo u bolesťou, nastavených na opioidy pre bazálnu bolesť, je to opioidná medikácia aj pre PB. Ideálny opioid pre PB musí byť dostatočne silný, účinkovať dostatočne rýchlo, účinkovať dlho, ale nie príliš dlho. Musí byť mimo toxických hladín pri excesívnom dávkovaní. Dôležité je, že ak majú pacienti incidentálnu bolesť, musia mať možnosť zobrať si ho preventívne. Dávka opioidu pre záchrannú medikáciu by mala byť individuálne titrovaná. Výber je na základe charakteristiky PB, vlastností prípravku a preferencií pacienta.

Samozrejme, k dispozícii sú i. v. formy morfínu či fentanylu, ale pre chronickú bolesť sú najmenej vhodné. Práve preto predstavuje najlepší výber rýchlo účinná forma perorálneho MORFÍNU alebo transmukozálny FENTANYL (sublinguálny, intranazálny a bukálny). Perorálny morfín v tabletkách dosiahne klinicky relevantnú úľavu od bolesti až o 30–40 minút od podania (kedy sa prelomová bolesť často už stráca), ale účinok p.o. morfínu trvá 3-6 hodín. Rozhodnutie použiť špecifický opioidný prípravok je na základe charakteristík bolesti a prípravku aj preferencie pacienta. Je nepravdepodobné, aby jediný liek bol vhodný pre všetkých pacientov s PB, ale zároveň je možné si zo súčasnej palety opioidov pre PB vybrať pre každého pacienta liek tak povediac" na mieru". Záchranná dávka opiodu musí byť určená na základe individuálnej titrácie. Je to zásadná zmena - doteraz platilo tvrdenie, že záchranná dávka opioidu je fixným podielom dennej dávky opioidu účinnej na bazálnu bolesť, ale toto tvrdenie už neplatí. Neplatí to pre transmukozálny fentanyl (nie je vzťah medzi najúčinnejšou dávkou a účinnou dávkou opioidu pre bazálnu bolesť) a zdá sa, že to neplatí ani pre morfín. Odporúča sa v prípade všetkých opioidov určiť záchrannú dávku na základe individuálnej titrácie.

Transmukozálne formy fentanylu:

- ❑ sublingválne (Lunaldin®)
- ❑ bukálne (Effentora®) tabletky.
- ❑ nazálny sprej (Instanyl®).

Intranazálne poddaný fentanyl má nástup účinku o 5 minút. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pri intranazálnych preparátoch dosiahne priemerne za 12-21 minút, pričom účinok trvá do jednej hodiny. Pri sublingválnych a bukálnych formách transmukozálneho

fentanylu sa udáva nástup účinku o 10-15 minút, pričom dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie varíruje od 30 do 90 minút. V sublingválnej tabletke Lunaldin® je technológiou FAST – Fast Acting Sublingual Tablet zabezpečená rozpustnosť tabletky od 10 do 50 sekúnd, na rozdiel od bukálnych tabliet (Effentora®), kedy sa tabletka umiestnená v ústnej dutine rozpustí za 14-25 minút a až potom nastúpi jej účinok. Pri používaní transmukozálnych foriem fentanylu v našej klinickej praxi sme museli vo významnejšej miere dbať na edukáciu pacientov, užívajúcich silné opioidy, na zamedzenie vzniku psychickej závislosti. Prudké zvýšenie dávky opioidu môže pôsobiť euforizujúco a needukovaný pacient si ho môže zameniť za analgetický účinok. Pri dostatočne dôslednej kontrole analgézie, edukácii pacienta a prípadne aj vyhnutí sa transmukozálnemu fentanylu u rizikových skupín pacientov z hľadiska vzniku psychickej závislosti sa však v klinickej praxi nezaznamenal vážny medicínsko-spoločenský problém.

Na liečbu prelomovej bolesti treba dodržiavať tieto zásady:

- ❑ V prvej línii je doporučené riešiť prelomovú bolesť perorálnymi formami silných opioidov, ale s adekvátnou titráciou dávky, pričom možno použiť aj perorálny roztok. Ak nie je prítomný relevantný analgetický efekt, je treba zvážiť transmukozálne formy silných opioidov.
- ❑ Pri používaní transmukozálnych silných opioidov na riešenie prelomovej bolesti je potrebné zobrať do úvahy aktuálnu dávku silných opioidov v liečbe chronickej bolesti, schopnosť pacienta manipulovať s danou formou analgetika, možnosť bezpečného uskladnenia bez rizika zneužitia alebo neúmyselného užitia.
- ❑ Nie je dovolené používať u pacientov, ktorí nie sú dlhodobo liečení pomaly uvoľňujúcimi sa opioidmi (opioid-naive), ani u tých, ktorí užívajú rýchloúčinkujúce opioidy len podľa potreby.
- ❑ Sú kontraindikované v manažovaní akútnej bolesti vrátane pooperačnej bolesti a migrény.
- ❑ Dávkovanie jednotlivých transmukozálnych preparátov nie je ekvianalgetické, prechod z jedného prípravku na druhý vyžaduje titráciu, to znamená, že 100 ug sublingválneho fentanylu nemusí byť ekvianalgetické 100 ug intranazálneho fentanylu.
- ❑ Zvýšenú opatrnosť treba venovať pacientom s chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou alebo inými faktormi, ktoré pacienta predisponujú k depresii dychového centra (napr. pacienti s myasteniou gravis), pacientom s intrakraniálnou hypertenziou, bradyarytmiou, starším pacientom. Práve prudké zvýšenie dávky účinného opioidu môže prispieť ku klinicky významnej (aj fatálnej) depresii dychového centra.

Titrácia dávky transmukozálneho fentanylu

praktické použitie

Pri titrovaní dávky na začiatku použitia intranazálneho preparátu je potrebné hodnotiť účinnosť dávky každých 10 minút. Takto by sa mali zhodnotiť prvé 3-4 epizódy prelomovej bolesti. Začneme s dávkou 50 μg do jednej nosnej dierky, pacient zhodnotí mieru účinnosti analgézie po desiatich minútach. Ak je analgézia nedostatočná, podá si ďalších 50 μg do druhej nosnej dierky. Pri ďalšom ataku prelomovej bolesti si podá 100 μg do jednej nosnej dierky, ak je znova analgézia nedostatočná, po desiatich minútach si podá ďalších 100 μg do druhej nosnej dierky. Ak je dávka 2x100 ug nedostatočná pri viace-

rých epizódach prelomovej bolesti, podá si pri nasledujúcej epizóde 200 μg do jednej nosnej dierky, prípadne po desiatich minútach ďalších 200 μg do druhej nosnej dierky. 400 μg je maximálna jednorazová dávka. V štúdiách sa neprekročili 4 epizódy prelomovej bolesti, pričom odstup medzi jednotlivými epizódami nebol kratší ako 4 hodiny. Denné používanie záchrannej liečby prelomovej bolesti by malo byť dôvodom na zhodnotenie liečby „bazálnej" bolesti a prípadne dôvodom ku zvýšeniu dávky pomaly sa uvoľňujúcich silných opioidov. Strach z nádorového ochorenia sa pri onkologických pacientoch neplazil len ako súčasť konca života, ale – a hlavne – ako tento koniec bude prebiehať. Ako študentka medicíny som sa stretla s premisou, že bolesť je neoddeliteľnou súčasťou pokročilého nádorového ochorenia. Odvtedy to už neplatí. Máme široké portfólio preparátov aj vedomostí ako bolesť zvládnuť. (Paliatívna) medicína je vždy odpoveďou na výzvy a vždy by mala byť odpoveďou na ľudské utrpenie.

TABUĽKA Č. 1: Ekvianalgetické dávky opioidov.

MORFIN PARENT	10-20	30 mg	40
MORFIN P.O.	30-60	60 mg	120
BUPRENORFIN TTS	17,5	35 ug/hod	52,5
FENTANYL TTS	12,5	25 ug/hod	50
OXYCODON	20-40	45-60 mg	60-80
HYDROMORFON	4-12	16-20 mg	16-20
TRAMADOL	300-450 mg	600 mg	

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Twycross R, Wilcock A, Palliative Care Formulary, 4th Edition, palliativedrugs.com Ltd 2011
2. Mercadante S, The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing, Critical Reviews in Oncology/Hematology 80 (2011) 460–4653. Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press 2004
4. Caraceni A, Hanks G, Bennet M, Brunelli, Cherny N, Dale O, DeConno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepsad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G, Use of opioid analgesics in thr treatment of cancer pain: evidence-based recomendations from the EAPC, Lancet Oncology 2012;13:e58-68
5. www.breakthroughcancerpain.org
6. Zeppetella G, Breakthrough pain should be distinguished from backround pain, Guidelines in Practice 12, 2009, www.eguidelines.co.uk

KĽÚČ JE UKRYTÝ V PRÍRODE A V NÁS

V histórii ľudstva nájdeme ochorenia, ktoré boli na tú dobu nevyliečiteľné, no z dnešného pohľadu, ich bolo možné jednoducho liečiť, či úplne odstrániť.
Skorbut, postihoval najmä námorníkov na dlhých plavbách, bolo „zbytočné" ochorenie, ktoré zabíjalo a jednalo sa vlastne „len" o nedostatok vitamínu C. Ak ľudskému organizmu chýba kyselina ascorbová, dochádza ku zvýšenej krvácavosti slizníc, kože a svalstva, vypadávaniu zubov a zníženiu imunity.
Pelagra bolo ďalším zhubným ochorením, spôsobené nedostatkom niacínu, vitamínu skupiny B. Už malá dávka pivovarských kvasníc dokáže tomuto ochoreniu zabrániť.
Už staré čínske civilizácie poznali terapeutické účinky derivátov z horkých mandlí. Nevedeli však, čo presne a prečo im pomáha. Vitamín B[17] sa do laboratórií dostal v 19.storočí, keď si chemik Bohn pri destilácii tekutiny z horkých mandlí všimol, že sa uvoľňuje kyanovodík. Tento poznatok preniesli do svojich výskumov dvaja francúzski chemici Robiquet a Boutron-Charlard, ktorí v roku 1830 oddelili z marhuľových jadier kryštalickú látku a nazvali ju Amygdalín. Do výskumu sa začiatkom päťdesiatych rokov 20.storočia dali aj otec a syn Krebsovci. Krebs starší tvrdil, že jednou z príčin vzniku nádorových ochorení, je nedostatok istej zložky potraviny, ktorá vymizla z jedálnych lístkov modernej civilizácie. Podľa neho šlo o zlúčeninu, vyskytujúcu sa často v prírode, v rastlinách, dostupných v každej časti sveta. Obsahujú ju najmä semená kukurice, čerešní, broskýň, sliviek, ľanové, horkých mandlí a pod. Najvyššiu koncentráciu tejto zložky, vitamínu B[17], zistil v marhuľových jadrách. Extraktačný proces Amygdalínu otca Krebsa vylepšil jeho syn, Dr. Ernst T. Krebs , výsledný produkt nazval Laetrile a vyhlásil ho vtedy za liek proti rakovine.
S vývojom výskumu rakoviny a jej liečby pribúdali informácie o rozdieloch biochemickej výbavy nádorových a zdravých buniek. Zdravé bunky obsahujú enzým rhodáza a nádorové bunky, zasa enzým beta-glukozidáza, ktorý je možné použiť na ich zničenie. Pri kontakte s ním sa z viazaného kyanidu, obsiahnutého vo vitamíne B[17], tento uvoľňuje. Rhodáza priamo rozkladá kyanid a ten napáda nádorové bunky s beta-glukozidázou pri ich kontakte.
Klinický výskum nemocnice Hospital Ernesto Contreras a Kemsa Laboratories, R. Playas de Tijuana, B.C.N., Mexiko, vykonaný v rokoch 1963 – 1994 a neskôr, priniesol výsledky testov, ktoré overovali toxicitu a teda bezpečnosť užívania prípravku na báze účinnej látky B[17], teda látky Nitrilosid. Vo fáze I tejto štúdie dosiahli výsledky, že Amygdalín nie je toxický pri podávaní terapeutických dávok intravenózne alebo perorálne a nezaťažuje pacienta nežiaducimi vedľajšími účinkami.
Ak je možné predchádzať rôznym chorobám a preventívne sa pred nimi chrániť zdrojmi z prírody, človek rád po nich siahne. Najideálnejší je príjem vitamínov a minerálov v čistej prírodnej forme. Nie vždy je to však vyhovujúce. V súčasnosti však máme možnosti využívať i pohodlnejšie formy prevencie, ktoré nám často poskytnú dostatočné množstvo účinných látok, ako príroda sama.

PRIPRAVILA: ALENA VESELÁ

INZERCIA

TEREZIA 100
100 % zdravie z prírody

B17 vitamín tretieho tisícročia

Výživový doplnok

MARHUĽOVÉ JADRÁ: zdroj VITAMÍNU B17

HLIVA USTRICOVITÁ: dopĺňa telu potrebné látky

RAKYTNÍK REŠETLIAKOVÝ: prispieva k správnej činnosti zažívacieho traktu

REISHI: pomáha podporovať prirodzenú obranyschopnosť organizmu

4 PRÍRODNÉ ÚČINNÉ ZLOŽKY v 1 KAPSULE

Objednávajte telefonicky
035 769 25 28
www.vitaminb17.sk

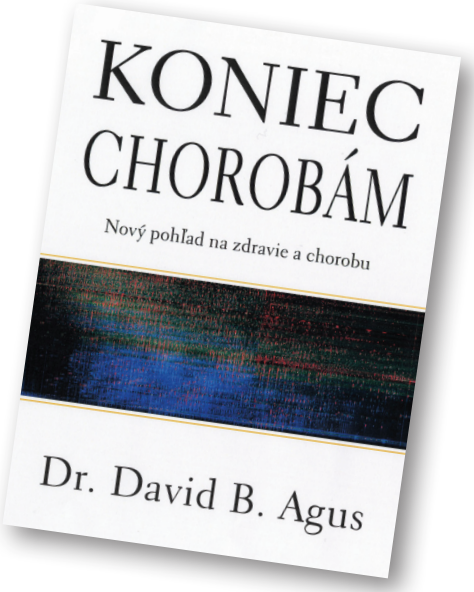
Vyrába: TEREZIA COMPANY

Prvý výrobok s vitamínom B17 na Slovensku schválený Úradom verejného zdravotníctva

ZAUJÍMAVÁ PUBLIKÁCIA AJ PRE ODBORNÍKOV

Dr. David B. Agus

KONIEC CHOROBÁM



Podnetná publikácia s ohromujúcimi a prekvapujúcimi faktmi, ktorá zmení pohľad na zdravie a choroby. Ako znížiť riziko ochorení, najmä rakoviny a demencie, dvoch najobávanejších chorôb vyššieho veku? Odpoveď aj na túto otázku sa dozvieme v podnetnej publikácii KONIEC CHOROBÁM. Ponúka ohromujúce a prekvapujúce fakty, ktoré zmenia pohľad na zdravie a choroby mnohých z nás. Autor ako onkológ sa zamýšľa nad netradičnými možnosťami liečby, no najmä prevencie rozličných ochorení. Jeho odporúčania sa neobmedzujú na všeobecné zásady, ako je zdravá výživa či dostatok pohybu. Preniká hlbšie do podstaty zdravia a chorôb a v súlade so zásadami personalizovanej medicíny zdôrazňuje osobný, individualizovaný prístup k pacientovi. Publikácia sa stala v zahraničí bestsellerom, po ktorom siahli milióny čitateľov.V prípade záujmu kontaktujte vydavateľstvo Fortuna Libri na...

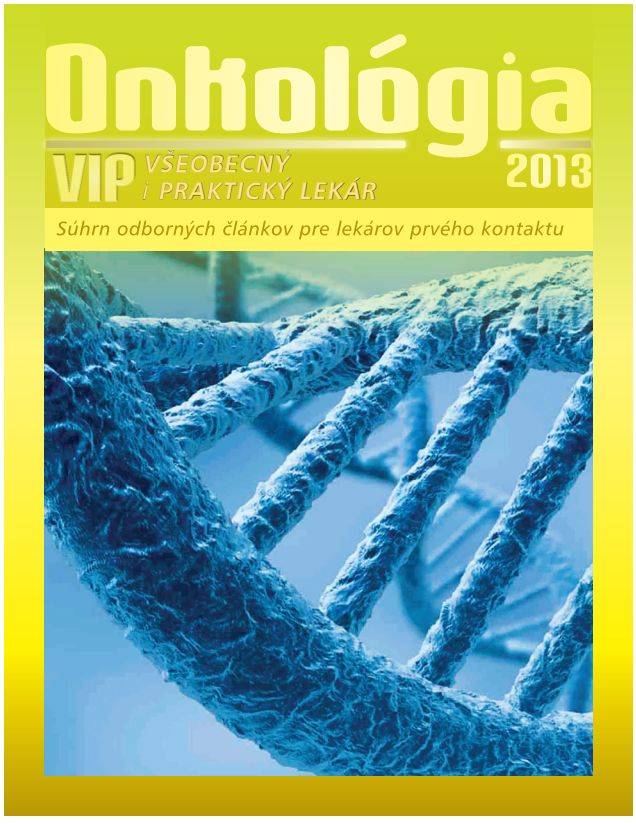
WWW.FORTUNALIBRI.SK

alebo na telefónnom čísle

02/68 20 47 12

Na objednávky sa vzťahuje

ZĽAVA 25%



PUBLIKÁCIU VENUJEME VŠETKÝM NAŠIM I VAŠIM BLÍZKYM, KTORÝCH SI ZOBRALA TÁTO CHOROBA.

Onkológia vip 2013
Súhrn odborných článkov pre lekárov prvého kontaktu

Odborný garant publikácie:
profesor MUDr. Stanislav Špánik, CSc.
sspanik@ousa.sk

Vydavateľ:
Spido, s.r.o
Sídlo: Grösslingová 2502/60
811 09 Bratislava 1, SR
tel.+fax: 02/52 92 13 08
spido@spido.sk
www.spido.sk
jednateľka:
Zuzana Honz
Tel: 0903 726 127
zuza.honz@spido.sk
redaktorka:
Alena Veselá
alena.vesela@spido.sk
jazyková korektúra:
Roman Honz
romanhonz@gmail.com
grafická úprava:
eirope
tlač:
PROMt, tlačiareň cenín, a.s. Bratislava
ISBN 978-80-971359-0-4

Upozornenie:
Zodpovednosť za údaje a názory autorov v jednotlivých článkoch, ako aj za obsah textov a inzerátov, vydavateľ nenesie. Reprodukcia, kopírovanie a akékoľvek rozširovanie obsahu, textov, grafov a obrázkov je možná len s priamym súhlasom vydavateľa. Na všetky príspevky sa vzťahujú autorské práva. Reklamné články a prezentácie sú firemnými necenzurovanými informáciami, za ktoré zodpovedajú ich autori, nie redakcia.

1 život

v tých najlepších rukách

Vďaka našej finančnej sile a stabilite vám do života prinášame pocit bezpečia a istoty, aký inde nenájdete. A teraz sme našu bohatú ponuku rozšírili o jedinečnú novinku – poistenie

Allianz Best Doctors

- prvotriedna zdravotná starostlivosť v špičkových svetových nemocniciach
- krytie až 2 milióny eur

Viac na **www.allianzbestdoctors.sk**.
Infolinka 0800 122 222

Sme jednotka vďaka vám.

Allianz
Slovenská poisťovňa

Z KAŽDEJ ZMLUVY 1€ NA ONKOLOGICKÝ PRÍSTROJ

Best Doctors®
THE REINVENTION OF RIGHT™

stálica na onkologickom trhu

Spoločnosť Fresenius Kabi vlastní špičkové výrobné zariadenia a procesy, auditované a schvaľované medzinárodnými regulačnými orgánmi ako sú FDA (Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv), MHRA (Lieková agentúra Veľkej Británie), WHO (Svetová zdravotnícka organizácia), TGA (Austrálsky úrad pre terapeutické výrobky), EDQM (Európsky úrad pre kvalitu liečiv a zdravotnej starostlivosti Rady Európy) a EMA (Európska lieková agentúra). Väčšina našich produktov sa vyrába z vlastných surovín, čo nám umožňuje lepšie riadenie výroby a distribúcie. Poskytujeme ucelené dáta o stabilite liekov po zmiešaní a dáta o kompatibilite.

Cytostatiká a antiemetiká

Kód ŠÚKL	Názov prípravku	Veľkosť balenia	Lieková forma
0069A	Carboplatin Kabi 10 mg/ml	1 x 5 ml - **50 mg**	con inf
0070A	Carboplatin Kabi 10 mg/ml	1 x 15 ml - **150 mg**	con inf
0071A	Carboplatin Kabi 10 mg/ml	1 x 45 ml - **450 mg**	con inf
0072A	Carboplatin Kabi 10 mg/ml	1 x 60 ml - **600 mg**	con inf
1562A	Docetaxel Kabi 20 mg/ml	1 x 4 ml - **80 mg**	con inf
1563A	Docetaxel Kabi 20 mg/ml	1 x 6 ml - **120 mg**	con inf
1564A	Docetaxel Kabi 20 mg/ml	1 x 8 ml - **160 mg**	con inf
1565A	Docetaxel Kabi 20 mg/ml	1 x 9 ml - **180 mg**	con inf
59483	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 2 ml - **40 mg**	con inf
59484	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 5 ml - **100 mg**	con inf
22792	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 15 ml - **300 mg**	con inf
22793	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 25 ml - **500 mg**	con inf
79324	Gemcirena 38 mg/ml	1 x **200 mg**	plv ifo
79325	Gemcirena 38 mg/ml	1 x **1000 mg**	plv ifo
03852	Gemcirena 38 mg/ml	1 x **2000 mg**	plv ifo
80760	Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml	1 x 10 ml - **50 mg**	con inf
80761	Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml	1 x 20 ml - **100 mg**	con inf
09715	Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml	1 x 40 ml - **200 mg**	con inf
76881	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 5 ml - **30 mg**	con inf
76882	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 16,7 ml - **100 mg**	con inf
04399	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 25 ml - **150 mg**	con inf
76883	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 50 ml - **300 mg**	con inf
04401	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 100 ml - **600 mg**	con inf
03463	Topotecan Kabi 4 mg	1 x **4 m**	plv ifo
58987	Granisetron Kabi 1 mg/ml	5 x 3 ml **(3 mg)**	con ijf
35816	Ondansetron Kabi 2 mg/ml	5 x 4 ml **(8 mg)**	sol inj

Fresenius Kabi s. r. o., org. zl.
Lakeside Park
Tomášikova 64
831 04 Bratislava
Tel.: +421 2 4463 3727
Fax: +421 2 4463 3728
E-mail: czech-info@fresenius-kabi.com

Fresenius Kabi, s. r. o.
Budova Filadelfie, Želetavská 1525/1
140 00 Praha 4
Česká republika
Tel.: +420 225 270 111
Fax.: +420 225 270 562
E-mail: czech-info@fresenius-kabi.com

www.fresenius-kabi.cz

FRESENIUS KABI
caring for life

ONKO008 - 1(5/2013) SK