

V. BARDEJOVSKÉ ONKOLOGICKÉ DNI

Mária Wagnerová

Východoslovenský onkologický ústav a. s., Košice

V dňoch 18. – 20. júna 2008 sa uskutočnili v poradí 5. Bardejovské onkologické dni v Bardejovských kúpeľoch a. s. Boli venované nádorom uropoetického traktu. Toto významné odborné podujatie zorganizoval Spolok lekárov v Bardejove v spolupráci so Slovenskou onkologickou spoločnosťou SLS, Východoslovenským onkologickým ústavom a. s. a Bardejovskými kúpeľami a. s.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (6): 411–413

Slávnostne otvorenie Bardejovských onkologických dní sa uskutočnilo v stredu 18. júna za prítomnosti čestného predsedníctva podujatia. Odborný program zahŕňal päť samostatných blokov prednášok a štyri satelitné sympóziá farmaceutických spoločností sanofi-aventis, Bayer-Schering Pharma, Janssen-Cilag a Nutricia. Organizátorom sa podarilo pripraviť vynikajúce podujatie. Opísať všetky odborné príspevky nie je možné a vybrať z nich tie najzaujímavejšie je veľmi ťažké. Pokúsím sa upriamiť vašu pozornosť na niektoré z nich.

Úvodnému bloku prednášok predsedal **prof. MUDr. I. Koza, DrSc. a doc. MUDr. M. Wagnerová, CSc.** Štyri prednášky tohto bloku boli venované okrem epidemiológie, etiológie, patológie a moderných diagnostických metód nádorov uropoetického traktu aj prehľadu súčasných možností cieľovej liečby v onkológii a niektorým vybraným problémom geriatrických onkologických pacientov. **Prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc.** (NOÚ Bratislava) sa v úvode svojej prednášky zaoberal výberom optimálnych cieľov biologickej liečby, ktoré predstavujú: nádory s vysokou frekvenciou mutácií (HER2), mutovaná časť aktivovanej dráhy (AKT, mTOR), kľúčové regulátory fenotypu malignity, zvýšená expresia v malígnych nádoroch, nádory s nepriaznivou prognózou. Predniesol excelentný prehľad o cieľovej liečbe karcinómu prsníka, predstavil niektoré perspektívne nové látky u HER 2 pozitívnych nádorov prsníka, vysvetlil mechanizmus rezistencie na trastuzumab. Okrem liečebných výsledkov kombinácii chemoterapie s trastuzumabom hovoril aj o nových látkach ako sú everolimus – inhibítor m-TOR, enzastaurin – inhibítor protein kinázy C beta, HKI-272 – ireverzibilný inhibítor kinázy pan-erbB receptorov, u ktorých sú známe zatiaľ len nádejné výsledky I. fázy klinického skúšania. Pri HER 2 negatívnych karcinómoch prsníka bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom zaujíma už dnes pevné miesto v I. línii liečby metastatickej choroby. U kolorektálneho karcinómu kombinácie chemoterapie s monoklonovými látkami zvyšujú remisiu o 8 – 19 % a predlžujú medián PFS a OS o 1 až 4 mesiace. Cieľová liečba aj u ďalších entít ako metastatický karcinóm obličiek, karcinóm pľúc, ovária alebo hepatocelulárny karcinóm, dosiahla pozoruhodné výsledky, často aj tam, kde štandardná liečba

zlyhala. Predpokladá sa ich širšie použitie v kombináciách s „klasickou“ chemoterapiou. Poukázal aj na odlišný charakter toxicity cieľovej liečby. Zdá sa, že možno očakávať nové aktívne molekuly, ktoré zmenia prognózu solídnych nádorov.

málna verus brachyterapia nemá dostatok údajov pre túto vekovú kategóriu pacientov

Pre nádory T3 kombinovaná hormonálna liečba s rádioterapiou prináša zlepšenie bezrelapsového aj celkového prežívania. Pre pokročilý nádor je málo

Obrázok 1. Pohľad na predsednícky stôl.



O problémoch urologických malignít hovorila **doc. MUDr. M. Wagnerová, CSc.** (VOÚ a.s. Košice). Ani u urologických malignít liečba seniorov neprebíha optimálne, hlavne pre nedostatok kritérií pre stanovenie optimálneho terapeutického postupu a mnohokrát aj pre zlú interpretáciu príznakov malignity v dôsledku komorbidity. Autorka sa podrobnejšie zaoberala karcinómami prostaty. Zo 100 000 pacientov je 56 % viac ako 70-ročných. V liečebnej stratégii seniorov s karcinómom prostaty je nutné zohľadniť niekoľko špecifických problémov, a preto bola v minulom roku medzinárodnými organizáciami pre liečbu urologických malignít a geriatrickej onkológie vypracovaná smernica, ktorá zahŕňa hodnotenie funkčného stavu, emočného, výkonnostného stavu podľa špecifických skórovacích systémov. Tieto smernice zafelujú pacientov do 4 skupín. Liečebná stratégia je potom určovaná podľa zaradenej skupiny. Stratégia len sledovania u lokalizovaného nádoru je rezervovaná pre pacientov s nízkym rizikom. Kategórie rizika sú rovnaké ako u mladších. Radikálna prostatektómia je odporúčaná pacientom mladším ako 70 rokov. V oblasti rádioterapie konfor-

informácii o optimálnej hormonálnej liečbe pre seniorov nad 70 rokov, a preto neexistuje ani konsenzus liečby. Chemoterapia pre hormonálne rezistentné nádory je rovnaká ako u mladších pacientov.

Etiológiu a rizikovými faktormi nádorov uropoetického systému sa zaoberal **MUDr. Jozef Chovanec** (NsP Sv. Jakuba n. o. Bardejov). Príčina vzniku nie je do detailov známa. U karcinómov prostaty je to vek, pohlavné hormóny, etnické, geografické, environmentálne faktory (vyšší výskyt u Afroameričanov, nízky v Ázii), ale aj hereditárne, genetické, dietetické a nutričné faktory, ako je nadbytok tukov, nedostatok vitamínov, karotenoidov, selénu, kalcia. Príčinnú súvislosť má samozrejme aj fajčenie. Pre karcinóm obličky z rizikových faktorov spomením opäť fajčenie so 40 % vyšším rizikom (kadmium), obezitu, abúzus analgetík, priemyselné vplyvy, hereditárne formy, chronicky dialyzovaných pacientov. U karcinómov močového mechúra pribudnú parazity a chronické močové infekcie. Pre testikulárne nádory z etiologických a rizikových faktorov je dôležité spomenúť kryptorchizmus, traumy, hormonálne faktory, ale tiež aj genetické súvislosti. Možnosti prevencie spo-

čívajú v eliminácii rizikových faktorov vonkajšieho prostredia, úprave rizikových návykov a u karcinómu prostaty aj možnosť chemoprevenencie.

Možnosťami diagnostiky nádorov uropoetického traktu sa zaoberali **MUDr. A. Havrila** a **Š. Harčarufka** (Rádiologické oddelenie NsP Sv. Jakuba n. o. Bardejov). Prednáška bola veľmi ilustratívne a prehľadne obrazovo dokumentovaná. Autori podrobne odprezentovali výhody jednotlivých zobrazovacích metód. Upozornili na niektoré špecifické možnosti, ktoré poskytujú nové informácie o týchto orgánoch a o zmenách v ich tesnej blízkosti. Aj v týchto lokalizáciách diagnostickú časť vyšetrenia nahrádzajú menej invazívne zobrazovacie metódy. Presná diagnostika a klasifikácia nádoru napomáha správne mu výberu konkrétnej liečebnej metódy. Sonografia je prvá voľba pri vzniku hematurie. CT a NMR hrajú dôležitú úlohu v manažmente liečby (staging). CT vyšetrenie je najefektívnejšia metóda na hodnotenie ložiskovej lézie. Expanzívne lézie sa diagnostikujú pomocou „cross sectional imaging“ – 3D špirálového CT, ktoré nielen optimálne zobrazuje ložiskovú léziu a určuje jej resekabilitu, ale aj poskytuje dôležitú informáciu pre možnosť indikácie nefrón šetriacej operácie nádorov obličiek.

Druhý blok prednášok odborného programu bol venovaný nádorom prostaty za predsedníctva **MUDr. P. Dubinského, PhD.** (VOÚ a. s. Košice), **prof. MUDr. L. Valanského CSc.** (LF UPJŠ Košice) a **prof. MUDr. J. Klimenta CSc.** (JLF UK Martin). O aktívnom sledovaní karcinómu prostaty hovoril **MUDr. L. Valanský**. Aktívne sledovanie je reálnou alternatívou pre všetkých mužov s nízko rizikovým karcinómom prostaty, najvhodnejšou je u mužov nad 65 rokov. Zaradenie do sledovania však vyžaduje aj informovaný súhlas pacienta. Predpokladom správneho zaradenia je správne vykonaná biopsia prostaty. Sledovanie vyžaduje monitorovanie PSA a opakované biopsie prostaty. Indikácie podľa smerníc EÚ z roku 2008: mladší pacienti s T1a nádorom a predpokladaným preživaním viac ako 10 rokov; u T1b a T2b a preživaním menej ako 10 rokov; výberovo pri Gleason 2 – 4 a preživaním 10 –15 rokov; pacienti, ktorí neakceptujú vedľajšie účinky liečby.

Dôležitou súčasťou je psychická podpora pacienta. Obavy pacientov sú hlavnou príčinou aktívnej liečby napriek chýbaniu klinickej progresie ochorenia.

Spolupracovníci profesora Klimenta z JLF UK v Martine **MUDr. K. Javorka**, **MUDr. I. Sopilko**, **MUDr. J. Kliment jr**, **MUDr. M. A. Fani** a **MUDr. L. Poliak**, prezentovali výsledky radikálnej prostatektómie v liečbe karcinómov prostaty pT3 klasifikácie. Od januára 1998 do decembra 2007 podrobili 89 pacientov radikálnej prostatektómii s mediánom veku 63 rokov v mediáne sledovania 30 mesiacov.

Ich výsledky sú v súlade s literárnymi údajmi. EAU guideliney odporúčajú radikálnu prostatektómiu v štádiu cT3, Gleason < 8, PSA < 20 ng/ml. Problémom je vhodnosť pacientov. V predoperačnej selekcii je nutné vylúčiť pacientov, ktorí by mali postihnutie lymfatických uzlín alebo inváziu do seminálnych vezikúl. Navyše, pre tento typ operácie sa vyžadujú dostatočné chirurgické skúsenosti na udržanie prijateľnej morbidity. Celkové prežívania za dodržania odporúčaných kritérií sa pohybujú u 5 rokov na úrovni 95 %, 10 rokov na 90 % a 15 rokov na úrovni 79 %.

Z prehľadu vyplynulo, že u nízko rizikových pacientov hormonálna liečba nie je odporúčaná. U stredného rizika prichádza do úvahy krátkodobá aj dlhodobá hormonálna liečba, podľa prítomnosti ďalších rizikových faktorov, hodnoty PSA a jej kinetiky ale tiež komorbidity. Tí istí autori z Košíc sa podielili s účastníkmi o svoje skúsenosti s akútnou toxicitou hypofrakcionovanej rádioterapie karcinómu prostaty. V skupine 27 pacientov sa potvrdili literárne údaje. Hypofrakcionácia rádioterapie karcinómu prostaty je prijateľná. Dá sa predpokladať porovnateľná neskorá toxicita a biochemická kontrola

Obrázok 2. Účastníci podujatia.



Spornými otázkami v rádioterapii karcinómu prostaty sa zaoberal **MUDr. P. Dubinský, PhD.**, (VOÚ a. s. Košice). Je známe, že deprivácia androgénov pridaná k rádioterapii v konvenčnej dávke zlepšuje biochemickú kontrolu, špecifické aj celkové prežívania u pacientov so stredným a vysokým rizikom. Konformná 3D rádioterapia umožňuje eskaláciu dávky bez zvýšenej morbidity. Aj bezprostredná pooperačná rádioterapia zlepšuje biochemickú kontrolu, lokoregionálnu kontrolu a bezrelapsové prežívanie u pacientov s pozitívnym chirurgickým okrajom alebo pT3 nálezom. Vo vynikajúcej prehľadnej prednáške autor podrobne rozobral sporné otázky rádioterapie prostaty ako sú: lepšia definícia rizikových skupín (kategorizácia pacientov); dlhodobé výsledky prostatektómie verzus rádioterapie, ktoré ukazujú porovnateľné výsledky pri modernej rádioterapii; eskalácia dávky ev aj s androgénnou depriváciou; rozsah ožarovaneho objemu; hypofrakcionácia, ktorá má evidentne rádiobiologickú hodnotu; časový rozvrh a trvanie androgénnej blokády.

Všetky sporné otázky sú predmetom mnohých klinických štúdií.

MUDr. K. Belanová a **MUDr. P. Dubinský** (VOÚ a. s. Košice) predniesli prehľad literárnych údajov kombinovanej hormonálnej liečby a rádioterapie u stredne a vysokorizikových pacientov s karcinómom prostaty.

ako pri konvenčnej frakcionácii s lepším využitím ožarovacieho prístroja a lepšou pohodou pacienta.

O biochemickom zlyhaní po radikálnej prostatektómii informovali **MUDr. L. Lachvác**, **prof. MUDr. L. Valanský** a **MUDr. V. Nagy** (LF UPJŠ Košice). V súbore 60 pacientov s mediánom veku 61 rokov, mediánom PSA 7,5, mediánom Gleason skóre 5,5 podľa rozdelenia do rizikových skupín, sledovali 50 % pacientov s nízkym rizikom, 35 % so stredným a 15 % s vysokým rizikom. Viac ako rok bolo sledovaných 45 pacientov. Nedetekovateľné PSA pooperačne sa našlo u 60 % pacientov, po roku u 53 % a po 5 rokoch u 48 %. Príčiny biochemickej recidívy sú buď lokálna recidíva alebo diseminované ochorenie.

MUDr. A. Molnárová, **MUDr. L. Bezák** a **MUDr. P. Šiška** (OÚSA Bratislava) prezentovali svoje prvé skúsenosti s brachyterapiou u lokalizovaného karcinómu prostaty. Tento typ náročnej liečby vykonávajú spolu s urologickými špecialistami jediní na Slovensku. V mimoriadne krásnom prevedení obrazovej prílohy prezentácie informovali aj o technickom prevedení lokálnej liečby. Výhodou brachyterapie je ožiarenie malého objemu vysokou dávkou s prudkým spádom dávky do okolia, čím sa šetrí okolité zdravé tkanivo s krátkou dobou ožarovania, s eskaláciou dávky a malým počtom akútnych komplikácií. Táto liečba je indikovaná:

- ako monoterapia – klinické štádium T1–T2a; Gleason skóre 2 – 6; PSA < 10 ng/ml,
- ako boost po externej rádioterapii – klinické štádium T2b, T2c, T3; Gleason skóre 8 – 10; PSA < 20 ng/ml,

Tretí blok odborného programu sa zaoberal diagnostikou a liečbou testikulárnych nádorov. Tomuto bloku predsedali **doc. MUDr. Mária Wagnerová CSc., MUDr. Dušan Martinčok, CSc. a prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.**

Deskriptívnu epidemiológiu urologických malignít sa zaoberali vo svojej práci **RNDr. Martina Ondrušová, PhD. (NOR SR) a prof. MUDr. Dalibor Ondruš, CSc., (LF UK a OÚSA Bratislava)**. V úvode predstavili webový portál NOR SR a graficky znázornenú geografickú distribúciu nádorov prostaty. Incidencia a mortalita karcinómov prostaty má za posledných 20 rokov stúpajúcu tendenciu. Vekovo špecifická incidencia a mortalita má svoje miesto v seniorskej kategórii. Incidencia a mortalita na nádory obličiek od 70. rokov minulého storočia prudko stúpa. Zdá sa, že nádory močového mechúra majú ustálený výskyt aj úmrtnosť, čo nemožno prehlásiť o testikulárnych nádoroch, ktoré sú doménu prevažne mladých mužov. Tu má incidencia výrazne stúpajúcu tendenciu, ale mortalita ostáva rovnaká vďaka úspešnej modernej liečbe.

Komplexnú chirurgickú liečbu testikulárnych nádorov predniesol **MUDr. Dušan Martinčok (Urologické odd. FNLP Košice)**. Komplexná chirurgická liečba zahŕňa operačnú revíziu semenníka, odstránenie nádorovej testikulárnej masy a intervenciu v retroperitoneu. Chirurgická liečba nádorov semenníkov v zmysle revízie alebo odstránenia tumoru z inguinálneho prístupu sa realizuje u každého pacienta s podozrením na tumor testis. Pri nejasnom náleze sa bioptická vzorka zasiela na rýchle histologické vyšetrenie. Pri pozitívnom náleze sa vykoná vysoká orchiektómia. Retroperitoneálna lymfadenektómia (RPLND) je indikovaná u seminómov II C a III klin. štádia, ak je po úvodnej liečbe PET alebo CT prítomná reziduálna masa. U nonseminómov v I. štádiu je indikovaná RPLND len u rizikových pacientov (vaskulárna invázia, prevaha teratómu). V štádiu IIA a II B je indikovaná RPLND a prísne sledovanie, v prípade recidívy sa odstraňuje reziduum po chemoterapii. Germinatívne nádory predstavujú jednu z najúspešnejších liečebných možností v onkológii aj v diseminovanom stave. Prognóza závisí od histológie, stagingu, prognostických faktorov a správneho liečebného postupu.

O chemoterapii testikulárnych nádorov referovala prednáška **doc. MUDr. M. Wagnerovej, CSc. (VOÚ**

a. s. Košice). V úvode predstavila prognostické skupiny oboch kategórií neseminómov aj seminómov, ktoré sú mimoriadne dôležité pre určenie stratégie liečby. Možnosti liečby neseminómov podľa klinických štádií:

I. klinické štádium: sledovanie, lymfadenektómia, adjuvantná chemoterapia, štandard 3 x BEP, vysoké riziko 4 x BEP

II A a II B klinické štádium: chemoterapia + resekcia reziduálneho nádoru, retroperitoneálna lymfadenektómia + chemoterapia

II C + III. klinické štádium: chemoterapia na báze platiny + resekcia rezidua

Z množstva režimov skúšaných v liečbe neseminómov zlatým štandardom ostal režim BEP. V záchrannnej liečbe je odporúčaný režim Velp alebo VIP. U platina refraktérnych pacientov paclitaxel, gemcitabín, oxaliplatin. Skúšanie nových liekov je bohužiaľ zatiaľ neúspešné. V liečbe týchto nádorov sa v posledných rokoch mnoho pracovných skupín venovalo redukcii toxicity napríklad redukciou počtu cytostatik (vynechanie bleomycínu), náhradou menej toxickými látkami (vinblastin bol nahradený etoposidom), náhradou analógi (carboplatina za cisplatinu), redukciou dĺžky chemoterapie (3 cykly miesto 4), vynechanie udržiavacej liečby, prevenciou nežiaducich účinkov. Záchranná vysokodávková liečba s autológou transplantáciou periférnych kmeňových buniek vyžaduje individuálne indikácie.

Rádioterapiu testikulárnych nádorov sa zaoberali košíckí autori **MUDr. I. Priateľová a doc. MUDr. I. Andrašina, CSc. (VOÚ Košice)**. Rádioterapia zostáva štandardom pri včasných štádiách seminómov. Plánovaná dávka sa pohybuje okolo 20 – 30 Gy. Dôležitú úlohu zohráva rozsah ožarovacieho poľa. Vykonáva sa technikou 2 protifaľných polí so zahrnutím aj paraaortálnych lymfatických uzlín a ipsilaterálneho hliu obličky. Úloha rádioterapie pri vyšších štádiách seminómov a pri neseminómoch má len paliatívny efekt. Prednáška bola veľmi pekne názorne ilustrovaná ožarovacími plánmi, na ktorých sa vysvetlili aj technické výhody a nevýhody 2D a 3D plánovania.

Vlastné skúsenosti s RPLND predniesli **MUDr. B. Eliáš, MUDr. J. Lupták, prof. MUDr. J. Kliment (JLF UK Martin)**. RPLND je štandardná súčasť komplexnej liečby nádorov semenníka. Predstavuje odstránenie retroperitoneálnych a regionálnych uzlín u nádorov semenníka. Primárne sa vykonáva po kastrácii, sekundárne po chemoterapii. Primárna RPLND v I. klinickom štádiu pT1 bez cievnej invázie (*low risk*) je možnosťou voľby. V I. klinickom štádiu pT2 – pT4 s cievnu inváziou (*high risk*) je to voľba,

ak si pacient neželá chemoterapiu. V II A a B klinickom štádiu pri negatívnych markeroch a prevaha teratómu je RPLND metódou voľby. Sekundárna RPLND predstavuje odstránenie reziduálneho nádoru pri negatívnych markeroch 4 – 6 týždňov po skončení chemoterapie. Autori referovali o RPLND celkom u 46 pacientov. Výsledky, aj graficky zdokumentované, boli v súlade aj s inými pracoviskami. RPLND považujú za efektívnu metódu na kompletné odstránenie reziduálneho nádoru po chemoterapii. Takíto pacienti sa vyznačujú dlhodobým prežívaním bez relapsu ochorenia. V histologických nálezoch býva prevaha zrelého teratómu a nekrotického tkaniva, len v malom percente je detekovaný vitálny nádor.

Posledná prednáška tohto bloku autorov **prof. MUDr. D. Ondruš, CSc., RNDr. M. Ondrušová, PhD., MUDr. B. Špániková, MUDr. L. Dušek (LF UK a OÚSA Bratislava)** upozornila na dôležitý aspekt sledovania pacientov počas liečby a dlhodobu. Ide o rizikový faktor androgénnej deficiencie a poruchy kostného metabolizmu u testikulárnych nádorov. Autori odporúčajú zaradiť vyšetrenie hormonálneho profilu a osteologické vyšetrenie medzi štandardné vyšetrovacie algoritmy nielen u pacientov s bilaterálnym nádorom testis, ale aj s unilaterálnym ochorením. Poškodený kostný metabolizmus so vznikom osteopénie a osteoporózy má vplyv na celý organizmus nielen na sexuálny život pacienta.

Okrem vynikajúcej odbornej úrovne boli aj tohto roku súčasťou Bardejovských dní príjemné spoločenské aktivity v krásnom prostredí Bardejovských kúpeľov. Prihlásení účastníci mali voľný vstup na letné kúpalisko a tenisové kurty a mohli si zakúpiť aj kúpeľné procedúry. Počas V. Bardejovských dní mali tiež účastníci voľný vstup do všetkých expozícií Šarišského múzea a do baziliky sv. Egídia. Na odbornú akciu nadväzoval víkendový program s návštevou Mestskej pamiatkovej rezervácie Bardejov, skanzenu v Bardejovských kúpeľoch, vojenských cintorínov Haliče z I. svetovej vojny a drevených kostolíkov Horného Šariša. Počas víkendu účastníci strávili aj príjemný večer pri ohnisku na Slniečnom majeri v Stebnickej Hute.

O priebehu ďalších dvoch blokov prednášok budeme informovať v budúcom čísle.



doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.
Klinika rádioterapie a onkológie
VOÚ a. s.
Rastislavova 43, 04191 Košice
e-mail: wagnerova@vou.sk