

NEOADJUVANTNI CHEMOTERAPIE U HRANIENI OPERABILNICH STADIÍ IIIA NEMALOBUNIEŇÉHO KARCINOMU PLIC KOMBINACI VINORELBIN A KARBOPLATINA.

NASLEDNA CILENA POOPERAENI ADJUVANTNI CHEMOTERAPIE

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY BY VINORELBIN AND CARBOPLATIN IN marginally RESECTABLE STAGE IIIA OF NONSMALL CELL LUNG CANCER – FOLLOWED BY SELECTIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY AFTER SURGERY

¹KOLEK, V., ¹GRYGARKOVA, I., ²HAJDUCH, M., ²CHMELARŇOVA, A., ²TROJANEC, R., ³KLEIN, J., ³NEORAL, Ā., ⁴HERMAN, M., ³KRAL, V., ²MIHAL, V.

¹ KLINIKA PLICNICH NEMOCI, ² LABORATOŘ EXPERIMENTALNI MEDICINY DITSKÉ KLINIKY, ³ I.CHIRURGICKA KLINIKA, ⁴ ŮSTAV RADIOLOGIE LF UP A FN OLOMOUC

Souhrn: *Východiska:* Studie hodnotí neoadjuvantní léčbu vinorelbinem (30 mg/m²) a karboplatinou (AUC 6) před operací, po které následovala adjuvantní chemoterapie. *Materiál a metody:* V prospektivní studii bylo hodnoceno 20 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stadia IIIA. *Výsledky:* Downstaging byl dosažen u 9 pacientů. Chirurgický zákrok mohl být uskutečněn u 14 pacientů. Methylthiazolyl tetrazolium blue (MTT) test, který hodnotí chemorezistenci in-vitro, byl proveden v případech, kdy to umožnilo vyšetření peroperačně získaného vzorku. Po vyhodnocení MTT testu byla podána selektivní adjuvantní chemoterapie. *Závěr:* Tolerance sledovaného režimu byla dobrá, dosažená operabilita byla srovnatelná s jinými prezentovanými soubory. Medián přežívání byl 25 měsíců u operovaných a 12,5 měsíců u jedinců, kteří nemohli být operováni. Pro posouzení vztahů mezi testy in-vitro a výsledky léčby in-vivo bude třeba provést další studie.

Klíčová slova : nemalobuněčný karcinom plic, neoadjuvantní chemoterapie, operabilita, testování chemorezistence in vitro, selektivní adjuvantní chemoterapie

Summary: *Backgrounds:* Present study evaluates the neoadjuvant treatment with vinorelbine (30 mg/m²) and carboplatin (AUC 6) before surgery, combined with adjuvant chemotherapy. *Materials and methods:* In a prospective study 20 patients with NSCLC stage IIIA were treated. *Results:* Downstaging was achieved in 9 patients. Surgery could be realised in 14 patients. Methylthiazolyl tetrazolium blue MTT test of in-vitro chemoresistance was performed when it was possible. Selective adjuvant chemotherapy was applied according to the results of MTT test. *Conclusions:* Tolerance of regimen was good, achieved operability was acceptable. Median survival was 25 month (after surgery) and 12.5 month (without surgery). Further studies on correlation between in-vitro and in-vivo results are necessary.

Key words: nonsmall cell lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, operability, in-vitro chemoresistance, selective adjuvant chemotherapy

Úvod

Neoadjuvantní léčba hraničně operabilních stádií přinesla naději na zlepšení perspektivy života nemocných, u nichž připadala dříve v úvahu pouze chemoradioterapie, často kombinovaná s probatorní torakotomií. Po zavedení novějších cytostatik do léčby nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) se ukázalo, že chemoterapií je možné navodit snížení stadia nemoci nebo zmenšení primárního tumoru a dosáhnout provedení radikální operace (7, 10, 14). První studie byly velmi optimistické (9, 14, 15, 16) po stránce prodloužení života ve srovnání s pouhou operací. Dodnes však není jednota v názorech, u kterých nemocných a do jaké míry lze prodloužit život a jaké je riziko opačného průběhu s progresí nemoci ve fázi hraničně proveditelného výkonu. Nelze pominout diskuse o limitech neinvazivního i invazivního hodnocení stadia nemoci před operací (5) a způsobu dispenzarizace nemocných s klinicky definovanou remisi. Neoadjuvantní léčba se tak stala společným tématem především pro pneumoonkologii a chirurgii. Další otázkou je možnost predikce účinku chemoterapie

pomocí laboratorního hodnocení aktivity nádorových buněk přítomnosti onkogenů, markerů biologické aktivity nebo chemorezistence (14). Klinická aplikace uvedených laboratorních metod by znamenala nepochybně další posun v úspěšnosti chemoterapie NSCLC, která by se mohla stát efektivnější při selektivním podávání. V uvedené studii hodnotíme dosavadní zkušenosti s podáním režimu vinorelbín a karboplatina u hraničně operabilních stádií IIIA NSCLC s tím, že po laboratorním zhodnocení citlivosti nádorových buněk na cytostatika u operovaných nemocných byla následně podávána adjuvantní selektivní chemoterapie.

Metody

Jsou uváděny předběžné výsledky neoadjuvantní chemoterapie hraničně operabilních stádií IIIA NSCLC po 3 cyklech kombinace vinorelbín 30 mg/m² (den 1 a 8) a karboplatina (AUC 6 - den 1). Do studie byli zařazeni pacienti v celkově dobrém stavu (WHO 0-1) bez známek kontraindikace plánované operace a nemocní souhlasící s chemoterapií

a chirurgickým výkonem. Jako stádium IIIA byl akceptován rozsah při postižení ipsilaterálních hilových, mediastinálních a bifurkačních uzlin bez ohledu na etáž postižení a množství zvětšených uzlin. Zvětšení bylo posuzováno dle nálezu na CT s podanou kontrastní látkou. Byly aplikovány tři cykly uvedené chemoterapie a poté provedeno přehodnocení rozsahu nemoci. V případě snížení stádia nebo zmenšení tumoru byla indikována torakotomie a resekce nádoru s lymfadenektomií. Při operaci byla odebrána nádorová tkáň a vyšetřena in vitro rezistence buněk k cytostatikům pomocí MTT testu. Dle výsledku testu bylo pokračováno třemi cykly adjuvantní chemoterapie cytostatiky s nejlepšími výsledky in vitro testů. Pokud byly zjištěny histologicky pozitivní nitrohruční uzliny byla nemocným navržena radioterapie. Byla hodnocena tolerance chemoterapie, dosažená operabilita, výsledky MTT testu a přežívání nemocných.

Hodnocení rozsahu nemoci bylo prováděno pomocí rtg plic, bronchoskopie, CT plic a nadledvin, sonografie břicha, laboratorního vyšetření (KO, základní biochemie, LDH, AF, kalcium v séru), event. scintigrafie skeletu a CT mozku. Vedlejší účinky léčby byly hodnoceny dle škály ECOG. MTT test byl prováděn v Laboratoři experimentální medicíny dle metodiky popsané dříve (6). Jde o test hodnotící přežívání buněk při různých koncentracích cytostatik pomocí vitálního barviva (methylthiazolyl tetrazolium blue). Toto barvivo je v mitochondriích živých buněk redukováno na barevný formazan, jehož množství se měří fotometricky. Z procenta přežívajících buněk v různých koncentracích cytostatik se určuje dávka léčiva smrtící 50% nádorových buněk. Přežívání bylo hodnoceno po rozdělení na dva soubory: radikálně operovaní a neoperovaní.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 20 nemocných (17 mužů a 3 ženy). Průměrný věk byl 60,8 let (45 - 70 let). Spinocelulární karcinom byl přítomen u 15, adenokarcinom u 4 a nediferencovaný u 1 nemocného (tabulka 1).

Všichni zařazení dokončili plánovanou neoadjuvantních chemoterapii. Tolerance léčby je znázorněna v tabulce 2. Nejčastější vedlejší účinky st. 2 a 3 byly pozorovány: zvracení, anorexie a neutropenie. Minimálně se vyskytla slabost, anemie, trombocytopenie, febrilní stavy, alopecie a kožní toxicita. Podání chemoterapie muselo být odsunuto ve 4 případech.

Výsledky neoadjuvantní chemoterapie ukazuje tabulka 3. Bylo dosaženo snížení stádia u 9 nemocných, zmenšení tumoru bez změny stádia u 5, v 1 případě se rozsah tumoru nezměnil a u 5 nemocných došlo k progresi nemoci. Operováno bylo 14 pacientů. Jeden pacient se zmenšeným nádorem léčbu odmítl. U operovaných byly při lymfadenektomii zjištěny nádorově infiltrované nitrohruční uzliny u 10 nemocných. Po kontrole resekční linie byla operace pokládána za radikální u 13 pacientů. Během výkonu a v perioperačním období se nevyskytly žádné komplikace, které by mohly souviset s předchozím podáváním cytostatik. Jeden pacient zemřel 12. den po operaci na plicní embolii. Provedena byla pneumonektomie u 6, bilobektomie u 2 a lobektomie u 6 pacientů.

Při operaci byla u 10 pacientů odebrána nádorová tkáň a prováděn MTT test s maximálním počtem 12 cytostatik. Jeho vyhodnocení bylo provedeno v Laboratoři experimentální medicíny. Jako limit bylo stanoveno přežívání více než 50% buněk při dané sérové koncentraci cytostatika. Výsledky ukazuje tabulka 4. Ukázalo se, že pokud bylo možno vyhodnotit dostatečné množství cytostatik (u 6 pacientů), byla zbytková populace buněk in vitro zcela rezistentní k podávanému vinorelbinu a u 50% vzorků rezistentní ke karboplatině.

V adjuvantních režimech byly preferovány jiné léky, ty s optimálními výsledky v MTT testu. Takto byly aplikovány ve dvojkombinacích docetaxel, paklitaxel, cisplatina, gemcitabin, doxorubicin, epirubicin, vepesid, event. ifosfamid, který nebyl testován in vitro.

Selektivní adjuvantní chemoterapii trvající 3 cykly zatím dokončilo 12 pacientů. Výskyt vedlejších účinků ukazuje tabulka 5. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla anorexie, zvracení, slabost, neutropenie, febrilní stav, myalgie, méně často anemie, parestezie a infekce. Radioterapii na oblast nitrohručních uzlin podstoupili 3 pacienti.

Výsledky přežívání hodnotí tabulka 6. Průměrné přežívání operovaných nemocných bylo 23,2 měsíců (medián 25 m) od stanovení diagnózy, což je 19,6 m od operace. Jde o předběžný údaj, neboť zatím většina z nich (12) žije.

Nemocným, kteří nebyli radikálně operováni byla navržena radioterapie a pokračování v chemoterapii (3 cykly). Přežívání u těchto nemocných bylo 10,3 měsíce (medián 12,5 m). Doposud žijí jen 3 pacienti.

Diskuse

Naše dosavadní výsledky lze porovnat s literárními údaji, které většinou ukazují benefit neoadjuvantní terapie jak po stránce dosažené operability tak po stránce přežívání. Je možno citovat práce skupin Passeho (11), Rossela (13), Rushe (17), Rotha (15) a dalších, které ukázaly výrazné zvýšení operability u stádií IIIA (někdy i IIIB) a dosažení signifikantního rozdílu v přežívání mezi nemocnými operovanými po neoadjuvanci nebo bez ní. Výsledky těchto studií ukazuje tabulka 7. Mnohé následující práce sice přinesly podobné výsledky, ale stále se jedná o poměrně malé soubory s udávaným třiletým přežíváním od 46% do 49% nemocných (2, 3, 8). Kombinace s chemoradioterapií zatím ukazují možnost dalšího zvýšení operability při větším množství komplikací (1, 19). Z našich autorů se touto problematikou zabývala Špásová (18) a Pešek (12).

Smyslem neoadjuvantní chemoterapie zůstává zničení vzdálených mikrometastáz, „sterilizace“ regionálních uzlin, cyto redukce primárního nádoru, dosažení operability, zvýšení možnosti trvalého vyléčení a prodloužení života. Zatím se málo ví o prediktivních faktorech úspěšné neoadjuvance. Může to být dosažení snížení stádia, peroperační negativita nitrohručních uzlin a provedení kompletní resekce. Může se podílet i velikost primárního tumoru a přítomnost biologických markerů (K-ras, p53 mut. apod). Málo je známo o optimálních kombinacích a dávkách chemoterapie. Zásadní zhodnocení přínosu neoadjuvance bude možné až po dokončení větších randomizovaných studií s novými cytostatiky. V praxi dnes převažují tendence nasazovat chemoterapii s potenciálním úmyslem operace s tím, že hodnocení se provádí nejčastěji po 3 cyklech.

V našem souboru bylo dosaženo vysoké operability a celou plánovanou neoadjuvantní léčbu dokončili všichni nemocní. Uvedené schéma vinorelbinu a karboplatiny se tedy jevílo před operací proveditelné a dobře tolerované. Výhodou byla možnost podávání neoadjuvantní léčby ambulantním způsobem. Výsledky byly srovnatelné s režimy užívanými dvojkombinací cisplatina, vinorelbin (8) nebo trojkombinací gemcitabin, cisplatina, vinorelbin (2). Toxicita dvojkombinace karboplatina, vinorelbin v našem režimu však byla významně menší.

Hodnocení přínosu MTT testu a významu selektivní adjuvantní léčby je obtížné z mnoha hledisek. Technicky se ne vždy podaří odebrat reprezentativní vzorek tkáňe, během odběru a testování může dojít k bakteriální kontaminaci. Iničiální výsledky ukazují, že po úspěšné neoadjuvantní léčbě přetrvávají v nádoru buňky rezistentní na podanou cytostatika a že v další léčbě by se měly používat již jiné léky. Sledování korelace in vitro a in vivo výsledků ale vyžaduje velké homogenní soubory, dlouhodobé sledování nemocných a úzkou spolupráci pracovníků více klinických i laboratorních oborů.

Hodnocení každé adjuvantní chemoterapie je obecně obtížné především z časových důvodů a mnohé multicentrické studie ještě stále nebyly dokončeny (IALT, Anita). Smyslem by měla být především eliminace zbytkových populací nádorových buněk, především vzdálených metastáz. Otázkou zůstává mimo

jiné časové zařazení radioterapie a především výběr cytostatik. Uvedená studie nemohla odpovědět na většinu z uvedených otázek, ale ukazuje jednu z možných cest multimodální léčby bronchogenního karcinomu. Věříme, že zásadnější závěry bude možné vyvodit z většího souboru v delším časovém odstupu.

Závěr

Léčebné schéma vinorelbin a carboplatina je efektivním neoadjuvantním režimem u nemalobuněčného karcinomu plic. Lze dosáhnout vysokého procenta operability, aniž by se zhoršoval perioperační průběh onemocnění. Při použití MTT testu lze pokračovat selektivní adjuvantní chemoterapií optimální kombinací cytostatik. Vliv na přežívání nemocných bude možno zhodnotit až v delším časovém odstupu.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MSM: 15110000/1 a grantem IGA MZ ČR 4132-5.

Tabulka 1: Hodnocený soubor nemocných

počet pacientů	20	spinocelulární ca	15
mužů	17	adenokarcinom	4
žen	3	dediferencovaný	1
prům. věk (let)	60,8		

Tabulka 2: Tolerance neoadjuvantní léčby (vinorelbin a carboplatina) (hodnoceno 60 cyklů)

příznak	gr 2	gr 3	gr 4
anorexie	9 (15,0%)	1 (1,7%)	
nausea	16 (26,7%)		
zvracení	8 (13,3%)		
leukopenie	5 (8,3%)	1 (1,7%)	
neutropenie	4 (6,7%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)
anemie	1 (1,7%)		
trombocytopenie	1 (1,7%)		
slabost	1 (1,7%)	1 (1,7%)	
flebitida	1 (1,7%)		
infekce	1 (1,7%)		
febrilie	1 (1,7%)		
alopecie	1 (1,7%)		

Tabulka 3: Efekt neoadjuvance

snížení stadia	9 (45%)	operováno	14 (64%)
zmenšení tumoru	5 (25%)	pneumonektomie	6 (30%)
stabilizace	1 (5%)	lobektomie	6 (30%)
progrese	5 (25%)	bilobektomie	2 (10%)

Tabulka 4: Výsledky MTT testu

cytostatikum	počet vyš.	rezistence
cisplatina	6	50%
paclitaxel	5	66%
docetaxel	5	80%
etoposid	5	100%
karboplatina	4	50%
vinorelbin	4	100%
topotecan	3	66%
gemcitabin	1	100%

Tabulka 5: Tolerance selektivní adjuvantní chemoterapie (hodnoceno 38 cyklů)

příznak	gr 2	gr 3
anorexie	10 (26,3%)	
nausea	10 (26,3%)	
zvracení	7 (18,4%)	
leukopenie	6 (15,8%)	
neutropenie	5 (13,2%)	4 (10,5%)
slabost	5 (13,2%)	1 (2,6%)
febrilie	4 (10,5%)	
myalgie	3 (7,9%)	
anemie	1 (2,6%)	
trombocytopenie	1 (2,6%)	
parestezie	1 (2,6%)	
kardiotoxicita	1 (2,6%)	

Tabulka 6: Dosavadní výsledky přežívání nemocných

	průměrná délka (m)	medián přežití (m)	počet žijících
operovaní	23,2	25	12 (85%)
neoperovaní	10,3	12,5	3 (50%)

Tabulka 7: Publikované soubory neoadjuvantní chemoterapie u NSCLC

autor skupina	rok	IIIA/IIIB	režim	RR %	operability %	medián m	5 let %
Pass	1992	IIIA	PE	62	86	28	30
Rusch	1993	IIIA/B	PE	69	76	17	
Martini	1993	IIIA	MVP	77	65	27	26
Rosell	1994	IIIA	MIP	63	77	26	25
Roth	1994	IIIA	CEP	35	61	64	21

Pozn.: P- platina, E -etoposid, M- mitomycin, I- ifosfamid, C- cyklofosfamid, V-vinkristin

Literatura

- Albain, K., Rusch, V., Crowley, J., a spol.: Long-Term Survival After Concurrent Cisplatin/Etoposide (PE) Plus Chest Radiotherapy (RT) Followed By Surgery in Bulky, Stages IIIA (N2) and IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): 6-Year Outcomes from Southwest Oncology Group Study 8805. Proceedings of ASCO, 18, 1999, s. 467a.
- Cueva, J.F., Grande, C., Firvida, J.L., a spol.: A Lung Cancer Galician Group Phase II Trial: Neoadjuvant Gemcitabine, Cisplatin and Vinorelbine for Poor Risk Stage III Non Small Cell Lung Cancer. Proceedings of ASCO, 18, 1999, s. 500a.
- Depierre, A., Milleron, B., Lebeau, B., a spol.: An ongoing randomized study of neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small cell lung

cancer. Sem. Oncol., 21, 1994, č. 3, Suppl. 4, s. 16 – 19.

- Depierre, A., Milleron, B., Moro, D., a spol.: Phase III Trial of Neo-Adjuvant Chemotherapy (NCT) in Resectable Stage I (except T1NO), II, IIIa Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): The French Experience. Proceedings of ASCO, 18, 1999, s. 465a.
- Ginsberg, R.J.: Invasive and noninvasive techniques of staging potentially operable lung cancer. Semin. Surg. Oncol., 6, 1990, č. 2, s. 244 – 247.
- Hajdúch, M., Mihál, V., Minařík, J., Fáber, E., Šafářová, M., Weigel, E., Antálek, P.: Decreased in-vitro chemosensitivity of tumour cells in patients suffering from malignant diseases with a poor prognosis. Cytotechnology, 19, 1996, č. 2, s. 243 - 255.
- Chevalier, L., Arriagada, R., Baldeyrou, P., a spol.: Combined treatment

- modalities in non-small cell lung cancer: a French experience. *Lung Cancer*, 9, 1993, č. 2, s. 249 – 252.
8. Jahan, T.M., Clary-Macy, C., David, G., a spol.: A Feasibility Study of Neoadjuvant Vinorelbine and Cisplatinum for Patients with Early Stage, Resectable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Proceedings of ASCO*, 18, 1999, s. 510a.
 9. Martini, N., Flehinger, B., Zaman, M., Beattie, E.J.: Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lympho nodes metastases. *Ann. Surg.*, 19, 1983, č. 3, s. 386 – 397.
 10. Martini, N., Kris, M.G., Flehinger, B.J., a spol.: Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience With 136 patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 55, 1993, č. 5, s. 1365 – 1374.
 11. Pass, H.I., Pogrebnik, H.W., Steinberg, S.M., et al.: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann. Thorac. Surg.*, 53, 1992, s. 992 – 998.
 12. Pešek, M., a kolektiv : Kombinovaná léčba bronchogenního karcinomu v letech 1990 – 1998. Zkušenosti s cytostatiky III. generace. *Plzeň. Lék. Sbor. Suppl.* 73, 1999, s. 5 - 51.
 13. Rosell, R., Gomes-Codina, J., Camps, C., a spol.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1994, č. 3, s. 153 – 158.
 14. Rosell, R., Li, S., Skacel, Z.: Prognostic impact of mutated K-ras gene in surgically resected non-small cell lung cancer patients. *Oncogene*, 8, 1993, č. 6, s. 2407 - 2412.
 15. Roth, J.A., Fossella, F., Komaki, R., a spol.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1994, č. 9, s. 673 – 680.
 16. Rusch, V.W., Albain, K.S., Crowley, J.J., a spol.: Neoadjuvant therapy: a novel and effective treatment for stage IIIb non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, č. 2, s. 290 – 295.
 17. Rusch, V.W., Alvain, K.S., Crowley, J.J. a spol.: Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiation therapy: A Southwest Oncology Group Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, č. 1, s. 105 – 197.
 18. Špášová, I., Havel, L.: Indukční chemoterapie u nemalobuněčného plicního karcinomu stadia III. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 57, 1997, č. 5, s. 214 – 217.
 19. Thomas, M., Rube, Ch., Semik, M., a spol.: Randomized Trial of Chemotherapy (CT) and Twice-Daily Chemoradiation (hRT/CT) versus Chemotherapy (CT) Alone Before Surgery in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Interim Analysis of Toxicity. *Proceedings of ASCO*, 18, 1999, s. 458 a.

knihy

CLINICAL RADIATION ONCOLOGY - INDICATIONS, TECHNIQUES, AND RESULTS, SECOND EDITION

C. C. WANG (Ed.)

Wiley-Liss, New York - Chichester 2000
767 str., 206 obr. (6 barev. snímků), 165 tab.,
ISBN 0-471-23803-1, cena 139,- GBP

Za spolupráce 22 odborníků vychází ve druhém vydání kniha o klinické radiační onkologii sestávající z 15 kapitol. Prvé tři kapitoly jsou věnovány základním pojmům a disciplinám radiační onkologie - radiační biologie a radiační fyzice. Následují rozsáhlé kapitoly o zhoubných nádorech kůže, hlavy a krku, prsu, plic a jícnu, gastrointestinálního a genitourinárního traktu, gynekologických nádorech, sarkomech měkkých tkání, nádorech CNS, lymfomech a nádorech u dětí. Poslední kapitola pojednává o nových radioterapeutických postupech.

První kapitola představuje výstižný úvod do radiační onkologie, v němž se konstatuje, že moderní praxe radioterapie vyžaduje složité technické zázemí a zdůvodňování; určité zpomalení nárůstu léčitelnosti zhoubných nádorů pozorované v posledních letech by mělo být podnětem k dalšímu zdokonalování postupů a hledání jejich nejvhodnějších kombinací. Část druhé kapitoly o radiační biologii pojednává o nových přístupech k optimalizaci radioterapie - modulaci apoptózy a antiangiogenézi jako prostředků k potlačení nádorového bujení. Ve třetí kapitole je značná pozornost věnována charakteristikám používaných svazků fotonů a elektronů a dozimetrickým metodám.

Složení klinických kapitol bude blíže ilustrováno na dvou náhodně vybraných pojednáních. Názvy odstavců v kapitole o nádorech prsu: úvod, stážování, lobulární karcinom in situ, duktální karcinom in situ, invazivní nádor prsu v I. a II. stadiu, neoadjuvantní chemoterapie v časném stadiu, lokálně pokročilý nádor prsu, radioterapeutické techniky, komplikace radioterapie. Text je doprovázen množstvím tabulek shrnujících výsledky léčby chirurgickými, chemoterapeutickými a radioterapeutickými postupy nebo jejich kombinací, jež byly publikovány v odborné literatuře. Podkapitola o nádorech močového měchýře sestává z odstavců o výskytu a patologii,

klinickém hodnocení, volbě léčebných postupů a radioterapeutických metodách.

Z nových metod používaných v radioterapii je ve třetí části knihy popsána léčba svazkem protonů, alterovaná frakcionace léčby hlavy a krku, intraoperativní ozařování svazkem elektronů (IOERT) a konformní 3D radioterapie. Uvádí se, že terapie protony nepředstavuje revoluční krok v radioterapii; ve spojení s trojrozměrným plánováním léčby může být její význam srovnáván s evolučními přínosy supervoltážního rentgenového záření, afterloadingové brachyterapie a zavedení elektronových svazků. Alterovanou frakcionací při terapii nádorů hlavy a krku se rozumí hypofrakcionace (např. 4 až 5 Gy/f ve 3 až čtyřech dnech v týdnu), „split-course“ frakcionace (1,8 - 2 Gy/f/den s přestávkou dva až tři týdny), hyperfrakcionace (1,15 až 1,2 Gy dvakrát denně s přestávkou mezi frakcemi 4 hodiny a více) a urychlená frakcionace (2 Gy/2 - 3 f/den). Budoucnost IOERT je v integraci této metody do multimodálních léčebných programů při léčbě lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku, nádorů v hrudníku, břiše a pánvi.

Text této knihy se vyznačuje především stručností a jasnými formulacemi v partiích tradičně obtížných pro výklad. Dále je pozoruhodný značný respekt k hojně citované rozsáhlé literatuře, např. za kapitolou o nádorech prsu se uvádí úctyhodný počet 628 položek. Ve srovnání s některými jinými knihami o radiační onkologii je méně místa věnováno popisu vlastních léčebných metod. Oproti prvnímu vydání bylo mnoho kapitol zcela přepracováno a doplněno, vzhledem k omezenému prostoru vyžadovanému u druhého vydání byly některé kapitoly zcela vynechány. Vzhledem k rozsahu textu by si kniha zasloužila větší počet ilustrací a k její větší přehlednosti by přispělo číslování podkapitol a odstavců. Zvláštností také je, že zde nenalezneme pracoviště editora a adresy řispijajících odborníků. Celkově lze o této sympatické knize říci, v souhlase s předmluvou editora, že text obsahuje praktické myšlenky a informace užitečné pro radiační onkology v jejich denní praxi; kniha se uplatní i u onkologů, chirurgů a praktických lékařů majících v péči pacienty s maligním onemocněním.

V. H.