

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

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

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLEČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUCÍ REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO

REDAKTORA: KOZA IVAN

VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

BEDNAŘÍK OTAKAR
MAYER JIŘÍ
ČOUPEK PETR

HÁJEK ROMAN
KOCÁK IVO
ŽALOUDÍK JAN

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava
BILDER JOSEF, Brno
ČOUPEK PETR, Brno
DRBAL JOSEF, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť
FAIT VUK, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha
KOVÁŘÍK JAN, Brno

KOZA IVAN, Bratislava
LAGINOVÁ VIERA, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
REJTHAR ALEŠ, Brno
SIRACKÝ JÁN, Bratislava
SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
UJHÁZY VILIAM, Bratislava
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
ŽALOUDÍK JAN, Brno

Přehled

Souček P., Šarmanova J., Šušová S., Týnková L., Benešová K., Vodička P., Gut I. Genetické polymorfismy biotransformačních enzymů a jejich sledování v populaci České republiky	161
Skácel Z., Marel M., Pospíšil R., Schutzner J., Košatová K., Hovorková K., Malinová B. Operace malobuněčné plicní rakoviny – hazard či standard?	166
Kalábová R. Uplatnění chemoterapie ve strategii léčby pokročilého cervikálního karcinomu	170
Burkoň P., Petýrek P., Spurný V. Radiosenzibilizační a radioprotektivní látky v léčbě nádorových onemocnění (se zaměřením na amifostin)	176

Původní práce

Hart R., Styhal J. Totální náhrada kolenního kloubu u primárního chondrosarkomu distálního femuru	183
Mayer J., Vášová I., Navrátil M. Mini Dexa BEAM jako druhý záchranný režim u nemocných s lymfomy po selhání první, na infosfamid a etoposidu založené chemoterapii ..	186
Bělohávek O., Kantorová I. Vliv pozitronové emisní tomografie (PET) na léčebné rozhodování u karcinomu prsu – předběžné sdělení	189

Kazuistika

Kepák T., Horák D., Lžičařová E., Pavelka Z. Gliomatóza mozku – vzácné a obtížné diagnostikovatelné maligní onemocnění centrálního nervového systému	192
---	-----

Zprávy

Marková J., Feltl D., Kozák T. Léčba Hodgkinovy choroby v roce 2002	198
--	-----

Informace

Vítová V. Vícečetné malignity v dětském věku a adolescenci	175
Knihy	169

CONTENTS**Reviews**

Souček P., Šarmanova J., Šušová S., Týnková L., Benešová K., Vodička P., Gut I. Study of genetic polymorphisms in biotransformation enzymes in the population of the Czech Republic	161
Skácel Z., Marel M., Pospíšil R., Schutzner J., Košatová K., Hovorková K., Malinová B. Surgery in small cell lung cancer – hazard or standard?	166
Kalábová R. The role of Chemotherapy in the Treatment of advanced cervical Cancer	170
Burkoň P., Petýrek P., Spurný V. Radiosensitizers and radioprotectors in therapy of malignant diseases (Amifostine)	176

Original publication

Hart R., Styhal J. Total Knee replacement for primary chondrosarcoma of the distal Femur	183
Mayer J., Vášová I., Navrátil M. Mini dexamethasone beam as the second salvage regimen in lymphoma patients, administered after failure of the first, on ifosfamide and etoposide based salvage chemotherapy	186
Bělohávek O., Kantorová I. Influence of positron emission tomography PET on therapeutic decision at breast cancer – preliminary	189

Case Report

Kepák T., Horák D., Lžičařová E., Pavelka Z. Gliomatosis cerebri – a rare and not-easily ascertainable malignant disease of the Central nervous system. Literature review and a case report in a child	192
---	-----

Report

Marková J., Feltl D., Kozák T. Treatment of Hodgkin's disease in 2002	198
--	-----

Notification

Vítová V. Multiple malignancies in Childhood and adolescence	175
Books	169

GENETICKÉ POLYMORFISMY BIOTRANSFORMAČNÍCH ENZYMŮ A JEJICH SLEDOVÁNÍ V POPULACI ČESKÉ REPUBLIKY

STUDY OF GENETIC POLYMORPHISMS IN BIOTRANSFORMATION ENZYMES IN THE POPULATION OF THE CZECH REPUBLIC

SOUČEK P.¹, ŠARMANOVÁ J.¹, ŠUSOVÁ S.¹, TÝNKOVÁ L.¹, BENEŠOVÁ K.², VODIČKA P.³, GUT I.¹

¹ ODBORNÁ SKUPINA BIOTRANSFORMACÍ, CENTRUM HPNP, STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV, PRAHA 10

² I. INTERNÍ KLINIKA, VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE, U NEMOCNICE 2, PRAHA 2

³ ÚSTAV EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY, AKADEMIE VĚD ČR, VÍDEŇSKÁ 1083, PRAHA 4

Souhrn: Genotypování je postup, při kterém je u lidí zjišťována přítomnost dědičných genetických změn v DNA izolované z bílých krvinek. Biotransformační enzymy se účastní metabolismu jak látek vnitřního původu, tak látek cizorodých. Důsledkem polymorfismů biotransformačních enzymů pak mohou být rozdíly v metabolických profilech jednotlivců a především v poměrech mezi detoxikací a aktivací prokarcinogenů. Tento fakt pak naznačuje význam genotypování biotransformačních enzymů pro včasnou diagnostiku zvýšené vnímavosti jedince vůči chemickým karcinogenům. V poslední době byla nalezena celá řada souvislostí mezi výskytem polymorfismů některých biotransformačních enzymů a rozvojem především nádorových onemocnění. V této studii bylo provedeno sledování polymorfismů v cytochromech P450 1A1, 2E1, epoxid hydroláze a třech isoenzymech glutathion S-transferáz u několika skupin české populace: zdravé kontrolní populace, pacientů trpících lymfomy ve srovnání se zdravými kontrolami a pracovníků exponovaných styrenu ve srovnání s neexponovanými jedinci. Výsledky studie naznačují, že polymorfismy biotransformačních enzymů: 1/ jsou zastoupeny ve zdravé české populaci v podobné míře jako u ostatních bělošských ras, 2/ mohou hrát důležitou úlohu v rozvoji lymfomů, 3/ pravděpodobně mají spojitost s genotoxickým působením styrenu u exponovaných osob.

Klíčová slova: genotypování, cytochromy P450, epoxid hydroláza, glutathion S-transferázy, rakovina, lymfomy, expozice, styren

Abstract: Genotyping is used for assessment of hereditary genetic changes in DNA isolated from white blood cells. Biotransformation enzymes take part in metabolism of endogenous substrates and xenobiotics (drugs). As a result of genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, individual metabolic profiles and mainly ratios between detoxification and bioactivation of procarcinogens may be changed. Therefore, genotyping of biotransformation enzymes may be important for early detection of increased individual susceptibility towards chemical carcinogenesis. In the last decade, increasing number of associations between polymorphisms in biotransformation enzymes and individual susceptibility to various diseases and mainly malignant ones was published. Our study was focused to assessment of polymorphisms in cytochromes P450 1A1, 2E1, epoxide hydrase, and three isoenzymes of glutathione S-transferases in several groups of Czech population: healthy control population, case-control study of lymphomas, and workers exposed to styrene in comparison with unexposed individuals. Results suggest that, polymorphisms in biotransformation enzymes: 1/ assessed in healthy Czech subjects show similar frequencies and distribution as data on the majority of European Caucasians, 2/ may play a significant role in etiology of lymphomas, 3/ most probably contribute to genotoxic effects of styrene found in exposed individuals.

Key words: genotyping, cytochromes P450, epoxide hydrolase, glutathion S-transferases, cancer, lymphoma, exposure, styrene

Úvod

Genotypování je postup, při kterém je u lidí zjišťována přítomnost dědičného poškození genů v DNA izolované z bílých krvinek. Pokud je taková genetická vada přítomna ve více než 1% zkoumané populace, je možno mluvit o genetickém polymorfismu. My jsme si ke studiu vybrali nejdéle známé polymorfismy v genech biotransformačních enzymů. Ty jsou také uvedeny v tabulce 1A. Vedle dříve používaného názvu pro mutované alely je uveden i nový návrh zveřejněný v publikaci IARC o polymorfismech metabolizujících enzymů (1). Mutacemi v exonech mohou vznikat geny, jejichž produkty jsou neaktivní nebo mají změněnou substrátovou specifitu. Mutace v přílehlých oblastech nebo intronech mohou ovlivnit regulaci transkripce nebo sestřih mRNA a mít za následek hyperinducibilitu nebo změny stability proteinu.

Biotransformační enzymy se účastní metabolismu jak látek vnitřního původu, např. hormonů, cholesterolu, žlučových kyselin, tak i cizorodých látek, které kontaminují pracovní a životní prostředí člověka (léčiva, rozpouštědla, produkty spa-

Tabulka 1A. Vybrané polymorfismy biotransformačních enzymů

gen	název alel	poloha polymorfismu	změna aminokyseliny	vliv na expresi proteinu
<i>CYP1A1</i>	<i>m1/m2</i> <i>CYP1A1*1A/*2A</i>	6235 (3'-konec)	–	ne
<i>CYP2E1</i>	<i>c1/c2</i> <i>CYP2E1*1A/*5B</i> <i>D/C</i> <i>CYP2E1*1A/*6</i>	-1019 (5'-konec) 7668 (intron 6)	– –	zvýšení transkripce ne
<i>EPHX1</i>	<i>Tyr/His</i> <i>EPHX1*1/*2</i> <i>His/Arg</i> <i>EPHX1*1/*3</i>	337 (exon 3) 415 (exon 4)	Tyr → His His → Arg	nižší aktivita o 50% vyšší aktivita o 25%
<i>GSTM1</i>	<i>plus/null</i> <i>GSTM1*1A/*2</i>	delece	–	ztráta aktivity
<i>GSTP1</i>	<i>Ile/Val</i> <i>GSTP1*1/*2</i>	313 (exon 5)	Ile → Val	vyšší aktivita, afinita/stabilita
<i>GSTT1</i>	<i>plus/null</i> <i>GSTT1*1/*2</i>	delece	–	ztráta aktivity

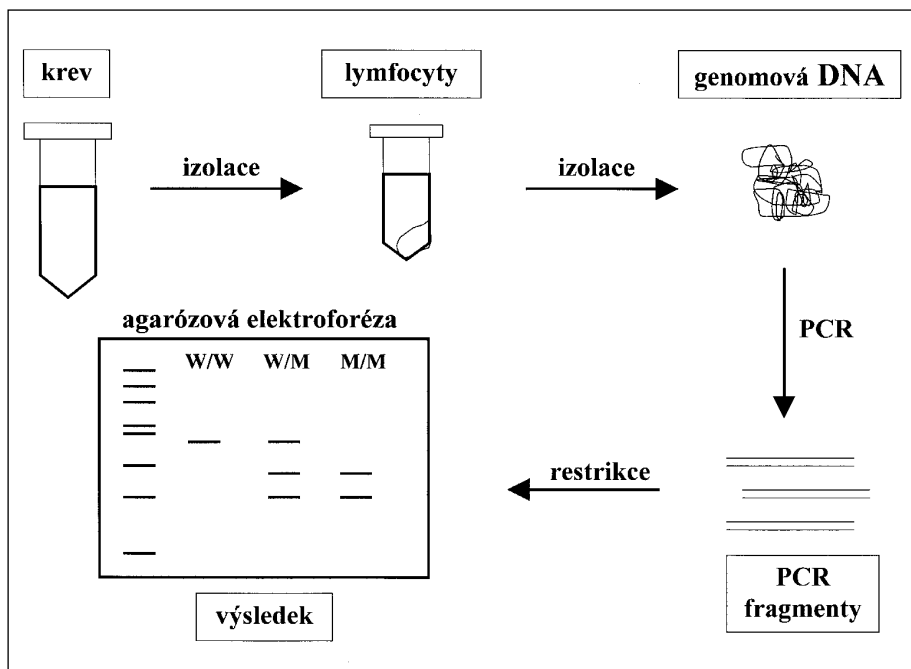
Tabulka 1B. Vlastnosti vybraných biotransformačních enzymů

enzym	hlavní výskyt	variabilita	markerový substrát	metabolismus prokarcinogenů
CYP1A1	plic mikrosomy	100x	PAHs	benzo/a/pyren bifenyly
CYP2E1	játra mikrosomy	20x	chlorzoxazon nitrosaminy	benzen, styren
EPHX1	všechny orgány mikrosomy	50x	styren oxid	benzo/a/pyren
GSTM1	játra cytosol	-	-	monoepoxybutan trans-stilbenoxid
GSTP1	mimo játra cytosol	-	1-chloro-2,4- -dinitrobenzen	dihaloalkeny akrolein
GSTT1	játra cytosol	-	-	dichlormethan ethylenchlorid diepoxybutan

Tabulka 2. Biotransformační enzymy a rakovina

gen	rakovina	populace	rizikový genotyp	statistika OR (P)
<i>CYP1A1</i>	plic tlustého střeva prsu	orientální	*2A/*2A	3.1
		orientální	*2A/*2A	P < 0.01
		černošská	*2A/*2A	9.7
<i>CYP2E1</i>	plic	orientální	*6	P < 0.05
		orientální	*5B/*5B	2.45
	nosohltanu	bělošská	*5B	3.5
		orientální	*6/*6	5.0
		orientální	*5B/*5B	7.7
jater	orientální	*5B	P = 0.034	
	bělošská	*5B	P < 0.004	
<i>EPHX1</i>	jater vaječníků	orientální	*2	3.3
		bělošská	*2	2.6
<i>GSTM1</i>	plic	bělošská	null	2.3
		orientální	null	P < 0.01
	moč. měchýře střev	bělošská	null	1.7
		bělošská	null	1.78
		orientální	null	2.03
prsu hlavy a krku	bělošská	null	2.44	
	bělošská	null	2.37	
<i>GSTP1</i>	plic moč. měchýře	bělošská	*2/*2	2.5
		bělošská	*2/*2	3.6
<i>GSTT1</i>	plic střev	bělošská	null	3.4
		bělošská	null	2.35

Obrázek 1. Metodika genotypování



lování benzínu, kouření, alkohol apod., tabulka 1B, viz. přehledný referát 2 a literatura v něm uvedená). Funkce biotransformačních enzymů nejsou nikdy jednoznačně pozitivní či negativní. Některé enzymy se účastní detoxikace a jiné zase naopak metabolické aktivace chemikálií na silně reaktivní produkty schopné poškozovat biomakromolekuly. Důsledkem polymorfismů biotransformačních enzymů pak mohou být rozdíly v metabolických profilech jednotlivců a především v poměrech mezi detoxikací a aktivací prokarcinogenů. Tento fakt pak naznačuje význam genotypování biotransformačních enzymů pro včasnou diagnostiku zvýšené vnímavosti jedince vůči chemické karcinogenezi. Z první fáze biotransformace jsou často studovány cytochromy P450 (CYP): CYP1A1, který metabolizuje aromatické polycyklické uhlovodíky, CYP2E1 metabolizující např. benzen a styren a mikrosomální epoxid hydroláza (EPHX1), která velmi účinně odstraňuje velmi reaktivní arenoxidy. Z druhé fáze pak glutathion S-transferázy (GST), které konjugacemi reaktivních meziproductů metabolismu cizorodých látek umožňují jejich snadné vyloučení z organismu.

V poslední době se mnoho autorů zaměřilo na hledání přímé souvislosti mezi výskytem polymorfismů a rozvojem některých onemocnění, především nádorových (tabulka 2). Byly nalezeny vztahy mezi všemi zkoumanými polymorfismy a celou řadou rakovinných onemocnění. Jednou z hlavních statistických veličin, které se v tomto výzkumu používají, je OR neboli odds ratio - česky je možno vyjádřit jako odhad relativního rizika. Hodnota OR nad 1 naznačuje vyšší riziko vzniku onemocnění u zkoumané skupiny nemocných ve srovnání s kontrolní zdravou skupinou. Byly však také publikovány studie, které nenalezly žádný vztah. Obecně platí, že čím je vyšší výskyt mutovaného genotypu, tím je větší pravděpodobnost, že významně ovlivní chemickou karcinogenezi a sledovaný vztah bude v populaci statisticky významný. Velký důraz je také třeba klást na sestavení sledované skupiny, kde je žádoucí zjistit informace nejen o diagnóze, ale i o stadiu onemocnění, histopatologickém vyšetření a případně i o úspěšnosti léčby, neboť biotransformační enzymy metabolizují také cytostatika a individuální odlišnosti v jejich aktivitě by mohly být zdrojem rezistence nádorů k působení cytostatik.

Metodika genotypování

Principem stanovení, které je ke genotypování používáno, je většinou PCR-RFLP neboli řetězová polymerázová reakce s následnou restriční analýzou. V prvním kroku jsou izolovány lymfocyty ze žilní krve, posléze je extrahována genomová DNA a podrobena amplifikací pomocí PCR (obrázek 1). Při PCR dochází k namnožení úseku DNA, v němž se mutace podle literatury nachází. Na hotový produkt se působí restriční endonukleázou, která rozpozná mutovanou DNA od nemutované. Jakákoliv změna v cílové sekvenci restriktázy totiž způsobí, že restriční místo pro jednu endonukleázu zanikne, pro jinou naopak případně vznikne. Pokud podrobíme produkty PCR po inkubaci s endonukleázou agarózové elektroforéze, získáme výsledek, podle něhož je možno jedince hodnotit jako divoké homozygoty, mutované homozygoty nebo heterozygoty neboli jedince s oběma variantami (alelami) genu. Pro genotypová-

Tabulka 3. Přehled metod pro genotypování biotransformačních enzymů

gen	primery pro PCR	délka PCR produktu (bp)	restrikční enzym pro RFLP	délka restrikčních fragmentů (bp)	reference
CYP1A1 (3'-konec)	F: 5'-TAGGAGTCTGTCTCATGCCT-3' R: 5'-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT-3'	340	MspI	wt: 340 mt: 270, 133	10
CYP2E1 (intron 6)	F: 5'-TCGTCAGTTCCTGAAAGCAGG-3' R: 5'-GAGCTCTGATGGAAGTATCGCA-3'	996	DraI	wt: 572, 303, 121 mt: 875, 121	11
CYP2E1 (5'-konec)	F: 5'-CTACTTGTTCAGTTCTCACCC-3' R: 5'-CTGTGAAGGTAGTCCATAGG-3'	471	RsaI (PstI)	wt: 341, 130 (368, 163) mt: 471	11
EPHX1 (exon 3)	F: 5'-GATCGATAAGTTCGGTTTCACC-3' R: 5'-AATCTTAGTCTTGAAGTGAGGAT-3'	163	EcoRV	wt: 140, 20 mt: 163	5
EPHX1 (exon 4)	F: 5'-ACATCCACTTCATCCACGT-3' R: 5'-ATGCCTCTGAGAAGCCAT-3'	210	RsaI	wt: 210 mt: 164, 46	5
GSTM1 (delece)	F: 5'-CTGCCCTACTTGATTGATG-3' R: 5'-CTGGATTGTAGCAGATCATGC-3'	275	BsmAI	wt: 195, 80 null: žádný produkt	3
GSTP1 (exon 5)	F: 5'-TCCTTCCACGCACATCCTCT-3' R: 5'-AGCCCTTTCTTTGTTTCAGC-3'	294		wt: 294 mt: 234, 60	
GSTT1 (delece)	F: 5'-TTCCTTACTGGTCTCATATCTC-3' R: 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'	480		wt: 480 null: žádný produkt	
GSTM2	F: 5'-CTGCCCTACTTGATTGATG-3' R: 5'-GACTCACTCTGAGCATAGCAC-3'	175		wt: 175 (interní standard)	

Pozn.: F = forward primer, R = reverse primer, bp = párů bazí, wt = divoká alela, mt = mutovaná alela

ní tří enzymů glutathion S-transferáz je vhodné použít elegantní metodu mnohočetné (multiplex) PCR, která umožňuje stanovení všech tří genotypů v jedné zkumavce (3). Přehled všech použitých metod je uveden v tabulce 3.

Výsledky genotypování

1. Stanovení genotypů biotransformačních enzymů u zdravé populace a srovnání s jinými populacemi

Skupina zdravých nepřibuzných subjektů z české populace (n = 416) byla sestavena tak, aby byla vyvážená z hlediska zastoupení obou pohlaví i věkových skupin. Dobrovolníci pocházejí převážně z řad zaměstnanců SZÚ, studentů vysokých škol, sester z nemocnic a lidí z léčeben dlouhodobě nemocných bez známého výskytu nádorových onemocnění. U tohoto souboru

Tabulka 4. Výsledek genotypování CYP1A1 a CYP2E1 v české populaci

Uvedeny jsou počty jedinců s daným genotypem a frekvence mutovaných alel (q^{*CYP1A1*2A}, q^{CYP2E1*5B}, q^{CYP2E1*6}), n = počet testovaných jedinců.

CYP1A1-(3'-přiléhající oblast)			
CYP1A1*1A/*1A	CYP1A1*1A/*2A	CYP1A1*2A/*2A	
335	72	4	
q^{CYP1A1*2A} = 0.097 n = 411			
Srovnání s jinými populacemi			
polská	q ^{CYP1A1*2A} 0.066	britská	q ^{CYP1A1*2A} 0.067
švédská	0.08	finská	0.12
norská	0.11	francouzská	0.087
německá	0.057† - 0.077	americká-běloši	0.092 - 0.115
americká-černoši	0.22	asijská	0.30 - 0.33
† P = 0.009			
CYP2E1-(intron 6)			
*1A/*1A	*1A/*6	*6/*6	
336	61	0	
q^{CYP2E1*6} = 0.077 n = 397			
CYP2E1-(5'-přiléhající oblast)			
*1A/*1A	*1A/*5B	*5B/*5B	
382	18	0	
q^{CYP2E1*5B} = 0.023 n = 400			
Srovnání s jinými populacemi			
švédská	q ^{CYP2E1*6} 0.10	q ^{CYP2E1*5B} 0.05*	
finská	0.107	0.012	
britská	-	0.015	
německá	0.082**	0.028 - 0.057	
španělská	-	0.025	
francouzská	0.103	0.034	
americká-běloši	0.09	0.04 - 0.06	
americká-černoši	0.05	0.01 - 0.07	
asijská	0.21 - 0.26	0.17 - 0.26	
* P = 0.036			
** P = 0.022			

byla zjištěna frekvence mutované alely *CYP1A1*2A* 9.7% (tabulka 4). Rozdělení genotypů i frekvence mutované alely bylo srovnáno pomocí kontingenčních tabulek s údaji známými z literatury. U německé populace byl popsán statisticky významný rozdíl v distribuci genotypů. Němečtí autoři totiž našli neobvykle nízký podíl nositelů genotypu *CYP1A1*1A*2A* čili heterozygotů. Tento rozdíl může být dán metodikou, neboť použili jinou metodu stanovení genotypu *CYP1A1* (4). Ostatní bělošské populace měly srovnatelné frekvence

i rozdělení genotypů jako populace česká. Velký rozdíl pak byl popsán při srovnání bělošské populace s populací asijskou i černošskou.

Naše stanovení obou často studovaných genotypů *CYP2E1* přineslo velmi podobné frekvence jako u ostatních bělošských populací Evropy – pro alelu *6 - 7.7% a pro alelu *5B - 2.3% (tabulka 4). U německé a švédské populace sice byly nalezeny statisticky významné rozdíly, ale ty jsou pravděpodobně způsobeny studiem podstatně menšího souboru, protože při tak nízké frekvenci výskytu mutované alely může snadno dojít k velké statistické chybě. Navíc oba autoři použili pro stanovení genotypů jiné metody. Výrazně vyšší výskyt byl opět nalezen u orientální populace.

Studiem genotypů *EPHX1* byly nalezeny frekvence alely nesoucí *His* v exonu 3 - 38.1% a alely nesoucí *Arg* v exonu 4 - 19.8% (tabulka 5). Rozdělení obou genotypů se významně lišilo od výsledků publikovaných pro anglickou populaci (5). Autoři použili stejnou metodu stanovení a navíc jejich soubor byl co do velikosti srovnatelný. Proto lze uvažovat o možném rozdílu v zastoupení obou genotypů mezi oběma populacemi. Z literatury je známo, že mutovaná alela v exonu 3 má o 50% nižší aktivitu a mutovaná alela v exonu 4 naopak o 25% vyšší aktivitu než nativní protein. Proto je možné se pokusit o odhad aktivity *EPHX1* kombinací sledovaných genotypů. V české populaci by tak bylo cca 13% nositelů vysoké aktivity a 43% nositelů nízké aktivity *EPHX1*. Zatím však bohužel není k dispozici metoda na fenotypování aktivity *EPHX in vivo* a proto není možné tento odhad ověřit.

Tabulka 5. Výsledek genotypování EPHX1 v české populaci

Uvedeny jsou počty jedinců s daným genotypem a frekvence mutovaných alel (q^{EPHX1*2}, q^{EPHX1*3}), n = počet testovaných jedinců.

EPHX1-(exon 3)			EPHX1-(exon 4)		
*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*1	*1/*3	*3/*3
165	163	70	265	118	21
q^{EPHX1*2} = 0.381 n = 398			q^{EPHX1*3} = 0.198 n = 404		
EPHX1-aktivita, n = 381					
vysoká		střední		nízká	
50		169		162	
13%		44%		43%	
Srovnání s jinými populacemi					
britská		q ^{EPHX1*2} 0.31†	q ^{EPHX1*3} 0.15††		
německá		0.332	0.21		
americká-běloši		0.36	0.23		
americká-černoši		0.17 - 0.20	0.30		
asijská		0.575	0.117		
† P < 0.001, †† P = 0.047					

Tabulka 6. Výsledek genotypování GST v české populaci

Uvedeny jsou počty jedinců s daným genotypem a frekvence mutovaných alel (qGSTP1*2, qnull), n = počet testovaných jedinců.

GSTP1*1/*1	GSTP1-(exon 5) GSTP1*1/*2	GSTP1*2/*2
203	162	41
qGSTP1*2 = 0.3 n = 406		
Srovnání s jinými populacemi		
švédská	0.328	0.288
britská	0.27	0.29
španělská	0.325	0.31
americká-bělošská	0.35	0.446
asijská	0.14 - 0.19	
GSTM1-(delece)		
plus	plus	minus
199	208	67
qnull = 0.511 n = 407		
GSTT1-(delece)		
plus	plus	minus
342	67	
qnull = 0.164 n = 409		
Srovnání s jinými populacemi		
qGSTM1-null(GSTM1*2)	qGSTT1-null(GSTT1*2)	
slovenská	0.496	0.17
švédská	0.53	0.11
britská	0.52 - 0.57	0.14 - 0.29†
německá	0.5 - 0.54	0.13 - 0.18
ruská	0.589††	-
francouzská	0.46 - 0.56	0.10 - 0.19
americká-bělošská	0.44 - 0.5	0.14 - 0.152
americká-černošská	0.22 - 0.35	0.20 - 0.26
asijská	0.43 - 0.6	0.44 - 0.64
† P = 0.04, †† P < 0.001		

Genotypováním GSTP1 byla zjištěna frekvence mutované alely nesoucí Val - 30% (tabulka 6). Tato frekvence ani rozdělení genotypů se nelišilo od celé řady bělošských populací Evropy.

Frekvence genotypů nesoucích delece v genech GSTM1 a GSTT1 byly v české populaci 51.1% a 16.4%, což jsou velice podobné výsledky jako dříve publikovaná data u české i slovenské populace (tabulka 6). Odchylna u GSTM1, zaznamenaná ve srovnání s ruskou populací je velmi pravděpodobně způsobena tím, že ruští autoři studovali poměrně malý soubor 68 lidí (6). Navíc byl nalezen nesoulad ve frekvenci delece u GSTT1 u jedné práce popisující studium anglické populace, avšak výsledky druhé práce tuto odchylku nepotvrdily a tudíž byla pravděpodobně způsobena metodikou (7,8).

2. Stanovení genotypů biotransformačních enzymů u skupiny pacientů trpících lymfomy ve srovnání se zdravou populací
Příkladem aplikace genotypování je studium skupiny pacientů trpících nádorovým onemocněním lymfatických tkání (n = 219) ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou (n = 455), která byla vybrána tak, aby věkové i pohlavní složení odpovídalo skupině pacientů. Statistická analýza výsledků provedená pomocí kontingenčních tabulek ukázala, že mezi pacienty a kontrolami jsou významné rozdíly v rozdělení genotypů CYP2E1-intron 6, kde převažují nosiči mutovaného genotypu *6/*6 u pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy (NHL), především s diagnózou velkobuněčných difúzních lymfomů (DLCL) (tabulka 7). Dále byly nalezeny významné rozdíly v rozdělení genotypů EPHX1. Podle těchto výsledků se zdá, že u pacientů s NHL mužského pohlaví převládají nositelé vyšší aktivity EPHX1. Hodgkinova choroba je na druhou stranu charakterizována převahou jedinců s mutovaným genotypem GSTP1 (tabulka 7).

U pacientů byly rovněž sledovány základní klinické a histopatologické charakteristiky jejich onemocnění jako je klinické stadium (KSI-IV dle Ann Arbor klasifikace), stupeň malignity (nízkomaligní vs. agresivní a vysoce agresivní), velikost tumoru, zasažení uzlin, výsledky chemoterapie apod. Analýzou těchto dat byly zjištěny významné odlišnosti u pacientů s různým stupněm malignity. Ždá se, že by zde mohl hrát zajímavou úlohu opět genotyp CYP2E1-intron 6 (tabulka 7).

Tabulka 7. Významné rozdíly v rozložení genotypů mezi kontrolami a pacienty.

Uvedeny počty jednotlivců s daným genotypem, NHL = ne Hodgkinský lymfom, DLCL-difúzní velkobuněčný lymfom, MH = Hodgkinský lymfom, DF = počet stupňů volnosti.

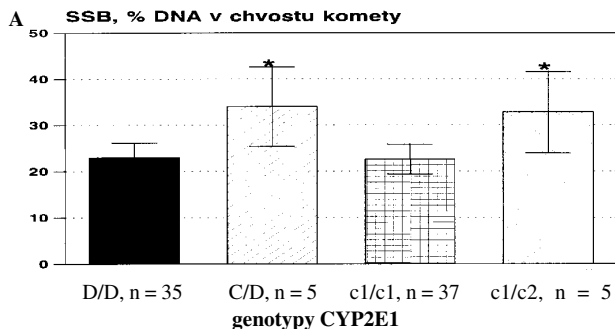
A. CYP2E1 - intron 6					
	všechny lymfomy	kontroly	χ^2	P	
CYP2E1*1A/*1A	192	328	7.0 (DF 2)	0.03	
CYP2E1*1A/*6	22	61			
CYP2E1*6/*6	2	0			
B. EPHX1 - exon 3					
	všechny NHL	kontroly	χ^2	P	
CYP2E1*1A/*1A	123	328	7.48 (DF 2)	0.024	
CYP2E1*1A/*6	15	61			
CYP2E1*6/*6	2	0			
C. GSTP1 - exon 5					
	NHL-DLCL	kontroly	χ^2	P	
CYP2E1*1A/*1A	32	328	10.0 (DF 2)	0.007	
CYP2E1*1A/*6	8	61			
CYP2E1*6/*6	1	0			
D. CYP2E1 - intron 6 vs stupeň NHL					
	všechny MH	kontroly	χ^2	P	
GSTP1*1/*1	38	224	6.18 (DF 2)	0.045	
GSTP1*1/*2	24	184			
GSTP1*2/*2	15	47			
	MH-ženy	kontroly-ženy	χ^2	P	
GSTP1*1/*1	22	115	6.73 (DF 2)	0.035	
GSTP1*1/*2	14	107			
GSTP1*2/*2	9	20			
E. EPHX1 - exon 3 vs extranodální průběh NHL					
	*1A/*1A	*1A/*6	*6/*6	χ^2	P
nízký	26	8	0	10.0 (DF 4)	0.041
střední	51	2	1		
vyšší	6	0	0		
F. GSTP1 - exon 5 vs velikost tumoru NHL					
	EPHX1*1/*1	EPHX1*1/*2	EPHX1*2/*2	χ^2	P
pozitivní	9	11	8	7.5 (DF 2)	0.024
negativní	42	19	8		
G. GSTP1 - exon 5 vs velikost tumoru NHL					
	GSTP1*1/*1	GSTP1*1/*2	GSTP1*2/*2	χ^2	P
do 5.0 cm	13	24	8	7.04 (DF 2)	0.03
nad 5.0 cm	22	11	6		

U pacientů s extranodálním průběhem onemocnění byl zaznamenán vyšší počet jednotlivců s nižší aktivitou EPHX1 a u menších nádorů byl nalezen vyšší počet jedinců s mutovaným genotypem GSTP1 (tabulka 7).

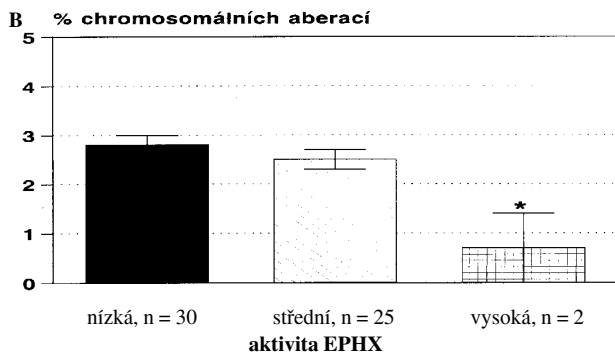
3. Stanovení genotypů biotransformačních enzymů a parametrů genotoxicity u skupiny pracovníků exponovaných styrenu ve srovnání s neexponovanou kontrolní populací
Další sledovanou skupinou populace byli dělníci exponovaní styrenu při ručním laminování. Vzhledem ke známému genotoxickému působení styrenu (9) se tak naskytla vzácná příležitost studovat vliv genetických polymorfismů na metabolickou aktivaci a detoxikaci chemické látky, která je těmito enzymy metabolizována. U obou skupin (exponovaní, n = 44 vs neexponovaní závodní kontroly, n = 19) byly sledovány hlavní biomarkery poškození DNA, tj. jednořetězcové zlomy (SSB), chromosomální aberace (CA) a frekvence mutací v genu HPRT. Hlavním cílem studie bylo nalézt spojení mezi poškozením DNA a enzymy, které metabolicky aktivují styren (CYP1A1 a CYP2E1) a detoxikují metabolity styrenu (EPHX a GST). Za tímto účelem byly stanoveny polymorfismy výše uvedených biotransformačních enzymů (tabulka 1A). Bylo zjištěno, že pracovníci, kteří mají heterozygotní genotyp v intronu 6 nebo na 5'-přiléhajícím konci CYP2E1, mají významně vyšší hladinu SSB (obrázek 2A). Tento enzym metabolizuje styren na reaktivní a mutagenní styren oxid a tudíž

Obrázek 2. Analýza genotypů biotransformačních enzymů a markerů genotoxicity

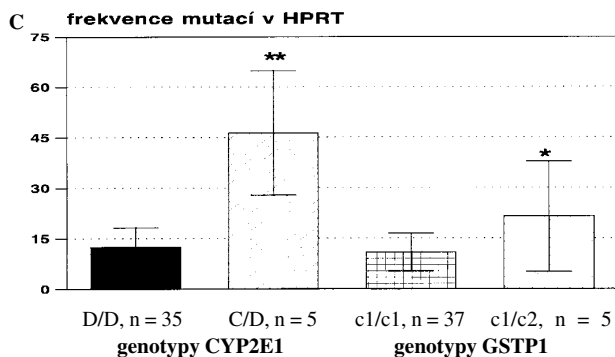
SSB – jednořezcové zlomy DNA, n= počet analyzovaných osob.



* P = 0,05



* P = 0,044



* P = 0,036, ** P = 0,0008

naše výsledky naznačují, že důsledkem mutace v *CYP2E1* by mohlo být zvýšené riziko vzniku metabolitů styrenu s genotoxickými účinky.

Jednotlivci s nízkou aktivitou EPHX1, předpokázanou na základě výsledků genotypování, měli vyšší frekvenci CA (obrázek 2B) což je v souladu s obecně přijímanou úlohou tohoto enzymu v detoxikaci styren oxidu na méně reaktivní fenylethylen glykol. Vzhledem k malému počtu jedinců s vysokou aktivitou EPHX1 však význam tohoto výsledku zatím nelze přeceňovat.

U heterozygotních jedinců s ohledem na *CYP2E1* a *GSTP1* byla navíc zaznamenána vyšší frekvence mutací v markerovém genu HPRT (obrázek 2C). Negativní úloha těchto polymorfismů v genotoxicitě styrenu však dosud nemohla být statisticky potvrzena, neboť počet mutovaných homozygotů byl ve sledovaném souboru příliš nízký.

Závěr

Tato studie naznačila, že úlohu biotransformačních enzymů v rozvoji lymfomů je třeba dále studovat a přitom je nutno se zaměřit na skupiny pacientů definované užším způsobem, např.: ne Hodgkinové lymfomy skupiny DLCL (difúzní velkobuněčné).

Pilotní studie o úloze polymorfismů biotransformačních enzymů v genotoxických účincích styrenu naznačila, že přestože byla studovaná skupina poměrně malá na to, aby bylo možno vyvodit konkrétní závěry, tento přístup je nadějný a měl by být použit ke studiu enzymů CYP2E1, EPHX1 a GSTP1 u větších skupin exponovaných osob. Tato studie byla cenná také tím, že jsme cíleně sledovali vliv genetického polymorfismu biotransformačních enzymů na vznik genotoxického účinku při expozici definované látce.

Poděkování

Na úplný závěr se patří poděkovat všem pracovníkům, kteří se prezentovaných studií účastnili, a to jak v laboratořích, tak i v „terénu“ při odběrech. Kromě pracovníků odborné skupiny biotransformací SZÚ, kteří se podíleli na genotypování, jsou to také sestry a lékaři z I. interní kliniky fakultní nemocnice na Karlově náměstí, pacienti a ostatní dobrovolníci. Studie o genotoxickém působení styrenu by nevznikla bez příkladné spolupráce několika domácích i zahraničních pracovišť, kterým děkujeme za poskytnuté výsledky hodnocení SSB, CA (Mária Dušínská, Ústav klinické a preventivní medicíny, Bratislava, SR, Mária Zámečnicková, Štátny zdravotný ústav SR, Bratislava, SR) a HPRT (Ad D. Tates, Leiden University Medical Centre, Department of Radiation Genetics and Chemical Mutagenesis, Leiden, The Netherlands). Projekty byly finančně podpořeny granty: GAČR 313/99/1460 a IGA 6747-3.

Literatura

1. Vineis P., Malats N., Lang M. a spol., eds. Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. IARC Sci. Publ. No. 148, Lyon, France, 1999.
2. Guengerich F. P. Human cytochrome P450 enzymes. In: Cytochrome P450 (Ortiz de Montellano PR, ed). Plenum Press, New York, 1995, p. 473-535.
3. Nedelcheva-Kristensen V., Andersen T. I., Erikstein B. a spol. Pharmacogenetics 1998, 8: 441-7.
4. Matthias C., Bockmühl U., Jahnke V. a spol. Pharmacogenetics 1998, 8: 91-100.

5. Smith C. A. D., Harrison D. J. Lancet 1997, 350: 630-3.
6. Baranov V. S., Ivaschenko T., Bakay B. a spol. Hum Genet 1996, 97: 516-20.
7. Stroombergen M. C. M. J., Waring R. H. Hum Exp Toxicol 1999, 18: 141-5.
8. De Sousa M., Pirmohamed M., Kitteringham N. R. a spol. Pharmacogenetics 1998, 8: 353-5.
9. Hemminki K., Vodicka P. Toxicol. Lett. 1995, 77: 153-61.
10. Kawajiri K., Nakachi K., Imai K. a spol. FEBS 1990, 263: 131-3.
11. Šarmanová J., Týnková L., Šusová S., Gut I. and Souček P. Pharmacogenetics, 2000, 10: 781-788.

OPERACE MALOBUNĚČNÉ PLICNÍ RAKOVINY – HAZARD ČI STANDARD? SURGERY IN SMALL CELL LUNG CANCER – HAZARD OR STANDARD?

SKÁCEL, Z.¹, MAREL, M.¹, POSPÍŠIL R.², SCHUTZNER, J.³, KOŠATOVÁ, K.⁴, HOVORKOVÁ, K.⁵, MALINOVÁ, B.⁵

¹ ODDĚLENÍ TRN FAKULTNÍ NEMOCNICE MOTOL, PRAHA

² I. CHIRURGICKÁ KLINIKA 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, PRAHA

³ III. CHIRURGICKÁ KLINIKA 1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, PRAHA

⁴ RADIOTERAPEUTICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE MOTOL, PRAHA

⁵ PNEUMOLOGICKÁ KLINIKA I. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, UK PRAHA

Souhrn: Limitovaná forma malobuněčné plicní rakoviny (LSCLC) má i při použití moderní agresivní léčby – konkomitantní časné hyperfrakcionované chemoradioterapie – 5-leté přežití jen okolo 25 % a stále nízké procento lokální kontroly (okolo 64 %). Proto kromě stadia I, kde je operační řešení standardní léčbou LSCLC, je stále otevřená otázka operace vyšších stadií, zejména stadia IIIA, kde operace může přispět ke zvýšení lokální kontroly a tím i přežití pacientů. Článek demonstruje současný náhled na operaci LSCLC a naše vlastní zkušenosti u 8 odoperovaných nemocných.

Klíčová slova: malobuněčná rakovina plic, operace

Summary: Limited small cell lung cancer (LSCLC) has – despite the use of modern aggressive therapy, which is early concurrent twice-daily chemoradiotherapy – 5-year survival only about 25 % and still low percentage of local control (about 64 %). This is the reason that – besides stage I where surgery is standard treatment – the question of surgical treatment of more advanced stages (mainly IIIA) is still open, because surgery could increase local control and possibly survival of these patients. The article demonstrates current opinion of the use of surgery in the treatment of LSCLC and also our own experience with 8 operated patients.

Key words: small cell lung cancer, surgery

Úvod

Malobuněčná plicní rakovina (SCLC) je agresivní onemocnění považované v době diagnózy již za systémové, a to i u pacientů s onemocněním omezeným na hrudník (limited SCLC – LSCLC). V léčbě těchto pacientů se uplatňuje především chemoterapie a radioterapie, neboť jde o nádor vysoce chemoterapie a radioterapie prokazatelně (i přes systémový charakter onemocnění) přispívá ke zlepšení prognózy (1). Pacientů s LSCLC není mnoho – SCLC tvoří asi 20-25 % rakoviny plic a LSCLC pak asi 20 % ze SCLC, souhrnně tedy ze 100 pacientů s plicní rakovinou jen asi 4-5 je diagnostikováno jako LSCLC.

Právě tito pacienti jsou však vhodní kandidáti k agresivní, i když často dosti toxické léčbě, neboť je u nich naděje na vyléčení, a to až ve čtvrtině případů (2). Zároveň je u těchto pacientů otevřená i otázka přidání operace k multimodální léčbě za účelem zvýšení lokální kontroly a tím event. i přežití pacientů. Dosavadní zkušenosti jednoznačný přínos operace vyšších stadií (kdy je LSCLC většinou diagnostikován) neprokazují, naopak v nižších stadiích, zejména ve stadiu I (kdy je ale SCLC diagnostikován spíše výjimečně), má operace doplněná o chemoterapii výsledky prakticky srovnatelné s operační léčbou nemalobuněčné plicní rakoviny (NSCLC).

Metodika – soubor pacientů

V letech 1997 – 2001 jsme z indikace oddělení TRN FN Motol indikovali k operaci 8 pacientů s LSCLC (6 mužů a 2 ženy, ve věku od 52 do 65 let). 3 pacienti byli v klinickém stadiu I (ani jeden však neměl na rtg typický periferní uzel), 2 pacienti ve stadiu IIIA, 2 pacienti ve stadiu IIIB a 1 pacient v kompletní remisi po chemoradioterapii měl na rtg suspektní periferní lokalizovaný relaps. (viz tabulka č. 1).

U 2 ze 3 pacientů stadia IB byl tumor předoperačně ověřen (pac. 1,2) a vzhledem k tomu, že byl lokalizován v lobárním, resp.

spojném bronchu (nikoliv jako perif. okrouhlá léze) aplikovali jsme 3 cykly indukční chemoterapie carboplatina + etoposide a následně provedli operaci. Poté byla dokončena chemoterapie do celkového počtu 6 cyklů a u pacienta s pozitivní N1 uzlinou též adjuvantní radioterapie. Pacienti absolvovali též profylaktické ozáření mozku (PCI). Třetí pacient (pac. 3) nebyl předoperačně ověřen jako SCLC, po lobektomii absolvoval 6 cyklů adjuvantní chemoterapie a pro pN1 též radioterapii.

U pacienta s klinickým stadiem IIIB (pT2N2M0) (pac. č. 7) byla chybná cytologická předoperační diagnosa jako NSCLC. Po pneumonektomii absolvoval 5 cyklů adjuvantní chemoterapie a radioterapii.

Pacientka č. 4 byla v klinickém stadiu IIIA, po 5 cyklech chemoterapie ve výrazné regresi, na rtg hrudníku byl residuální nejasný nález na 2 místech levé plíce, i proto vzhledem k problematičnosti přesného cílení radioterapie byla indikována k operaci. Po ní absolvovala adjuvantní radioterapii a PCI.

Pacienti č. 5 a 6 byli selektováni ze souboru pacientů léčených agresivní chemoradioterapií (časná hyperfrakcionovaná chemoradioterapie) jako pacienti ve velmi dobrém klinickém stavu, dle provedených vyšetření v kompletní remisi onemocnění. Po operaci absolvovali PCI.

Pacient č. 8 byl indikován z důvodu suspekce na periferní relaps tumoru, přičemž byl předtím 1,5 roku v kompletní remisi po chemoterapii a následně sekvenční radioterapii (+PCI).

Výsledky

Jsou shrnuty v tabulce č. 1.

Resekabilita indikovaných pacientů byla 100%, přičemž u všech byla možná kompletní resekce.

Závažné pooperační komplikace (bronchopleurální píštěl, ARDS, infekce) se nevyskytly, přestože pacienti byli před operací léčeni chemoterapií, radioterapií, 2 z nich v hyperfrakcionovaném schématu.

Tab. č. 1. Soubor pacientů s malobuněčnou plicní rakovinou operovaných v letech 1997 – 2001.

pacient	věk	M/Ž	cTNM	KR	rozsah operace	pTNM	pCR	indukční CHR/RT	pooperační CHT/RT	přežití
1	55	M	T2N0M0	KR	LE	pT0N0M0	pCR	+/-	+/-	4 r. +
2	60	M	T2N0M0	KR	LE	pT0N1M0	-	+/-	+/+	12 m.+
3	60	M	T2N0M0	KR	LE	pT2N1M0	-	-/-	+/+	4 r. +
4	52	Ž	T2N2M0	KR	PE	pT0N0M0	pCR	+/-	-/+	2,5 r.+
5	61	Ž	T3N2M0	KR	PE	pT0N0M0	pCR	+/+	-/-	10 m.+
6	57	M	T4N2M0	KR	PE	pT0N0M0	pCR	+/+	-/-	7 m. +
7	65	M	T4N1M0	KR	PE	pT2N2M0	-	-/-	+/+	7 m.
8	53	M	T2N2M0	KR	LE	pT0N0M0	pCR	+/+	-/-	2,5 r.+

Vysvětlivky: M/Ž – muž / žena, KR – kompletní resekce, pCR – patologická kompletní remise, CHT – chemoterapie, RT – radioterapie, LE – lobektomie, PE - pneumonektomie, přežití 4 r. + (plus) – pacient žije 4 roky po operaci

U pěti ze šesti pacientů s předchozí chemo-(+radio)terapií nebyl při operaci nalezen již žádný tumor, což je nejlepší předpoklad pro dobrou prognózu. U posledního pak byl jen drobný residuální nález v N1 uzlině. (Žádný tumor nebyl nalezen ani u pacienta indikovaného k operaci jako suspektní periferní relaps).

7 z osmi pacientů žije bez známek relapsu onemocnění v rozmezí od 7 měsíců do 4 let po operaci. Jediný pacient zemřel 7 měsíců po operaci na generalisaci onemocnění do CNS. Šlo o pacienta, u kterého byla chybná předoperační diagnóza NSCLC, byl operován bez předchozí chemo- či radioterapie, ve stadiu pT2N2M0.

Diskuze

Otázka operace malobuněčného karcinomu se vine jako červená nit literaturou zabývající se léčbou LSCLC a kolísá od jejího popření i u počátečních stadií (IA, IB) až po její aplikaci u pokročilých stadií (IIIA, IIIB).

Podstatou myšlenky operace je téze, že

1) ačkoliv je malobuněčný karcinom považován od počátku za systémové onemocnění, může se přesto zlepšení lokální kontroly odrazit na zlepšení přežití pacientů

2) lokální kontrola je i při agresivních léčebných postupech využívajících hyperfrakcionovanou radioterapii nedostatečná (64% při hyperfrakcionované radioterapii (2)).

Z obrázku č. 1 vyplývá, že zlepšení lokální kontroly se skutečně na zlepšení prognózy pacientů s LSCLC může projevit, přičemž ale důkazy o vlivu stupňující se agresivity snahy o vylepšení lokální kontroly (hyperfrakcionovaná radioterapie, operace) na přežití pacientů postupně ve směru šipky na

obrázku slábnou (vyjádřeno na obrázku stylem písma těchto důkazů).

Jinými slovy: Meta-analýza 13 studií o 2140 pacientech prokazuje, že přidání radioterapie k chemoterapii zlepšuje 3-leté přežití o 5 % (z 9 % na 14 %) (1), přičemž obecně radioterapie zlepšuje lokální kontrolu z pouhých cca 10 % při samotné chemoterapii na asi 50 %.

Slabší evidence je již o tom, zda zlepšení lokální kontroly hyperfrakcionovanou radioterapií (2x denně) skutečně zlepší prognózu pacientů, neboť se opírá o jedinou studii, i když poměrně rozsáhlou (417 pacientů). Zde zlepšení lokální kontroly o 16 % z 48 % na 64 % se odrazilo ve zlepšení 5-letého přežití z 16 % na 26 % (2).

Nejslabší evidence je o tom, zda přidání operace event. zlepšením lokální kontroly zlepší prognózu pacientů, neboť se opírá jen o sporadické studie II. fáze o malém počtu pacientů z poslední doby (3) a většina studií zlepšení přežití přidáním operace neprokazuje.

Reč je o pokročilých stadiích LSCLC, tedy zejména stadia IIIA.

Celkově se problematika operace LSCLC dá rozdělit na řešení 4 situací:

- 1) léčba periferních uzlů (stadium IA,IB)
- 2) léčba stadia II
- 3) léčba stadia IIIA, ev. IIIB
- 4) léčba lokálního relapsu v plíci

Ad 1) Léčba stadia I LSCLC

Otázkou u tohoto stadia je jednak, zda operovat, jednak zda operaci kombinovat s chemoterapií a v tomto případě, zda chemoterapie má předcházet nebo následovat po operaci.

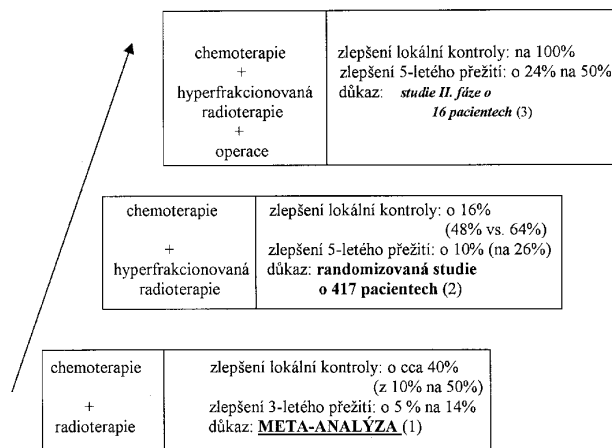
Naprostá většina prací se shoduje na tom, že operace tohoto stadia je jasně indikovaná.

Výsledky při použití operace jsou povzbudivé a dosahují prakticky výsledků operační léčby NSCLC. 5-leté přežití se pohybuje mezi 30 % a 61 %. (6,7,8,10,12,14,15,19,25,28,35). Dvě ze studií prokazují v randomizovaném schématu významně lepší výsledky, je-li operace kombinovaná s chemoterapií oproti operaci samotné (5-leté přežití 60 % vs. 12 %) (35,25). Většina prací pak používá operaci jako první a chemoterapii jako adjuvantní léčbu (6,7,8,10,13,14,17,19,22,23,25,28,34,35), méně často je chemoterapie aplikována jako indukční s následnou operací (5,32). Ojedinelá studie léčila pacienty pouze operativně (7).

Některé ze studií nenašly prognostický rozdíl v sekvenci zařazení operace a chemoterapie (12), jiné ano, a to ve prospěch pořadí operace a následná chemoterapie (15).

Jako standard je tedy doporučována nejprve léčba operační s následnou chemoterapií 4-6 cykly. Otázka adjuvantní radioterapie je sporná, lze ji aplikovat, jednoznačné doporučení

Obr. č.1: Odraz zlepšení lokální kontroly na zlepšení přežití u jednotlivých léčebných schémat při léčbě LSCLC.



v tomto směru neexistuje, profylaktické ozáření mozku (PCI) je nyní doporučováno.

Ad 2) Léčba stadia II LSCLC.

Zde je otázka spornější. Některé studie aplikují operace nejdříve a chemoterapii následně (6,8,14,17,19,25,28,35), jiné začínají indukční chemoterapií s následnou operací (9,11,32). Také výsledky dosti kolísají, ale obecně jsou výrazně horší než u I.stadia, pohybují se od 15 % do 43 % (4-až 5-leté přežití), u stadia IIA až 57%. (6,8,12,14,19,25,30). Jednoznačné doporučení pro léčbu II. stadia proto neexistuje, a to ani zda operace patří do standardního schématu léčby. Studie (11) ukázala, že pro stadia I a II je zřejmě lepší sekvence operace a adjuvantní chemoterapie, pro stadium IIIA pak sekvence opačná. Sami se přikláníme k zařazení operace do léčebného postupu II. stadia, a to po 2-3 cyklech indukční chemoterapie, s následným dokončením chemoterapie do celkového počtu 6 cyklů, s následnou radioterapií mediastina a PCI.

Ad 3) Léčba stadia IIIA LSCLC.

Zde je situace nejsložitější. Jednoznačně téměř všechny práce (s výjimkou (14,19,35)) používaly chemoterapii jako indukční léčbu, zároveň ale téměř všechny studie za posledních 20 let nenašly významné zlepšení oproti léčbě bez použití operace, tj. 5-leté přežití se pohybovalo mezi 10 % a 42 %, většinou ale do 25 % (4,6,8,11,12,13,14,19,22,28,30).

Studie (11) při použití chemoterapie ukázala lepší výsledky pro sekvenci indukční chemoterapie s následnou operací než pro pořadí opačné (5-leté přežití 42 % vs. 33 %).

Obecně se operabilita (tedy procento pacientů s LSCLC indikovaných k operační léčbě) pacientů se stadiem IIIA pohybuje mezi 15 % a 44 % (4,9,23,37), přičemž kolem 75% pacientů má i po indukční léčbě v resekatu residuální tumor. Nejvýhodnější situaci pro další prognózu je přítomnost pCR (5-leté přežití 41 % až 100 %) (28,21), naopak pacienti s přítomným SCLC v resekatu i přes kompletní resekci měli prognózu špatnou (relaps u 13 ze 16 pacientů (21)).

Jediná randomizovaná studie (37) randomizovala 328 pacientů s LSCLC (s parciální či kompletní remisí) po indukční chemoterapii 5 cyklů CAV na rameno s operací (s následnou radioterapií hrudníku a PCI) a radioterapií (s následnou PCI). OR byla 66%, opět 66% z těchto pacientů bylo randomizováno (tj. 44 % všech pacientů). Resekabilita operovaných pacientů byla 83 %, v 19 % byla přítomna pCR, u dalších 9 % byl přítomen jen NSCLC.

Dvouleté přežití však bylo velmi nízké – 20 % - a nebyl shledán rozdíl mezi oběma rameny.

Studie tedy neukázala rozdíl mezi použitím operace a radioterapie.

Obecně tak není operace u tohoto stadia standardně doporučována, zůstává postupem experimentálním, předmětem dalších klinických studií. Právě novější studie a rozvahy z posledních let (5,24,27,32,33) však znovu otevírají tuto otázku (vzhledem k novým léčebným postupům používajícím platinu s etoposidem a konkomitantní radioterapii a přinášejícím lepší výsledky s 2-letým přežitím přes 40 % oproti 20 % ve výše uvedené randomizované studii), a to zejména práce Eberhardta (3), která sice na malém počtu pacientů, ale přesto ukazuje výborné výsledky kombinované léčby. Do protokolu (zahrnujícím mediastinoskopii a remediastinoskopii a léčebně pak 4 cykly chemoterapie ve složení cisplatina + etoposide s hyperfrakcionovanou radioterapií konkomitantně se 4. cyklem chemoterapie) byli zařazeni 4 pacienti s centrálním tumorem T3N0, 2 pacienti s centrálním tumorem T3N1 a 16 pacientů s T2/3N2. Z těchto 22 pacientů jen 14 pacientů bylo operováno (1 pacient odmítl, 4 měli výraznější zhoršení celkového stavu a 3 měli pozitivní nález při remediastinoskopii). 13 z těchto 14 pacientů mělo provedenu kompletní resekci, u 6 z nich byla nalezena pCR, u 7 byl přítomen residuální SCLC. 5- a 6leté přežití pacientů s kompletní resekci je 54 %. Důraz je kladen právě na oněch 7 pacientů s residuálním tumorem, u kterých je předpoklad, že by došlo k lokální recidivě. Zajímavý je údaj 100% lokální kontroly u pacientů s kompletní resekci. (3).

Ze studie vyplývá, že u přísně selektovaných pacientů (dobrý celkový stav, výrazná regrese po úvodní chemoradioterapii, bez reziduálního nálezu v mediastinu, tj. mimo jiné s negativním nálezem při opakované mediastinoskopii) může operace vést k velmi dobrým dlouhodobým výsledkům.

Ad 4) Operace lokálního relapsu LSCLC.

Operace je rovněž možná a často doporučována u pacientů, kteří byli po standardní léčbě v kompletní remisi a s odstupem času došlo k relapsu v plicí, bez postižení uzlin. V tomto případě může jít i o relaps ev. nemalobuněčné složky, operace je vesměs doporučována (26,31).

Závěr

Operace LSCLC je plně indikovaná u stadia I, a to jako první léčebná modalita, s následnou adjuvantní chemoterapií (i když i opačný postup je možný), event. radioterapií a též PCI. U stadia II je situace nejasná. Přestože většina studií používala operaci s adjuvantní chemoterapií, přikláníme se, spolu s moderními trendy, k indukční chemoterapii 2-3 cykly, poté k provedení operace, po níž následuje dokončení chemoterapie, spolu s radioterapií a PCI. U stadia III operace není standardně léčbou, nicméně otázka zůstává nadále otevřená a je předmětem dalších studií.

Literatura

1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* Dec. 3, 1992, 1618-24.
2. Turrisi AT, Kyungmann K, Blum R et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* Jan 28, 1999, vol. 340, No 4, 265-71.
3. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M et al: Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Brit J Cancer* 1999, 81 (7), 1206-12.
4. Gridelli C, D'Aprile M, Curcio C et al: Carboplatin plus epirubicin plus VP-16, concurrent 'split course' radiotherapy and adjuvant surgery for limited small cell lung cancer. Gruppo Oncologico Centro-Sud-Isole (GOCSI). *Lung Cancer* 1994 Jul;11(1-2):83-91
5. Namikawa S, Den T, Kimura M et al: The role of surgical resection and the effects of neo-adjuvant therapy in the management of small cell lung cancer. *Surg Today* 1994;24(4):342-6
6. Davis S, Crino L, Tonato M et al: A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1993 Apr;16(2):93-5

7. Shah SS, Thompson J, Goldstraw P: Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992 Sep;54(3):498-501
8. Muller LC, Salzer GM, Huber H et al: Multimodal therapy of small cell lung cancer in TNM stages I through IIIa. *Ann Thorac Surg* 1992 Sep;54(3):493-7
9. Zatopek NK, Holoye PY, Ellerbroek NA et al: Resectability of small-cell lung cancer following induction chemotherapy in patients with limited disease (stage II-IIIb) *Am J Clin Oncol* 1991 Oct;14(5):427-32
10. Macchiarini P, Hardin M, Basolo F et al: Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. *Am J Clin Oncol* 1991 Jun;14(3):218-24 Comment in: *Am J Clin Oncol*. 1993 Apr;16(2):181-2
11. Hara N, Ohta M, Ichinose Y et al: Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 1991 May;47(1):53-61
12. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R et al: Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 Mar;101(3):385-93
13. Yamada K, Saijo N, Kojima A et al: A retrospective analysis of patients receiving surgery after chemotherapy for small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991 Feb;21(1):39-45

14. Karrer K, Denck H, Karnicka-Mlodkowska H et al: The importance of surgery as the first step in multimodality treatment of small cell bronchial carcinoma. The ISC Lung Cancer Study Group. , Int J Clin Pharmacol Res 1990;10(5):257-63
15. Macchiarini P, Mussi A, Basolo F et al: Optimal treatment for T1-3NOMO small cell lung cancer: surgery plus adjuvant chemotherapy. Anticancer Res 1989 Nov-Dec;9(6):1623-5
16. Benfield GF, Matthews HR, Watson DC et al: Chemotherapy plus adjuvant surgery for local small cell lung cancer. Eur J Surg Oncol 1989 Aug;15(4):341-4
17. Karrer K. : Rationale for surgery as the first step in the multimodality treatment of small cell lung cancer (SCLC). : J Chemother 1989 Jun;1(3):147-50
18. Graham BL Jr, Balducci L, Khansur T et al: Surgery in small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1988 Jun;45(6):687-92
19. Shepherd FA, Evans WK, Feld R et al: Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1988 May;6(5):832-8
20. Karrer K, Denck H, Karnicka-Mlodkowska H et al: Surgery for cure followed by combined modality treatment for small cell bronchial carcinoma. ISC Lung Cancer Study Group Int J Clin Pharmacol Res 1988;8(6):415-21
21. Williams CJ, McMillan I, Lea R et al: Surgery after initial chemotherapy for localized small-cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1987 Oct;5(10):1579-88
22. Osterlind K, Hansen M, Hansen HH et al: Influence of surgical resection prior to chemotherapy on the long-term results in small cell lung cancer. A study of 150 operable patients. Eur J Cancer Clin Oncol 1986 May;22(5):589-93
23. Shields TW. Surgery of small cell lung cancer. Chest 1986 Apr;89(4 Suppl):264S-267S
24. Sportelli G, Loffredo L, Lupi M et al: A multidisciplinary approach to the treatment of small-cell lung cancer: the role played by surgery. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1999 Nov-Dec;3(6):261-3
25. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T et al: Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. Ann Thorac Surg 2000 Nov;70(5):1615-9 Comment in: Ann Thorac Surg. 2000 Nov;70(5):1453-4
26. Ginsberg RJ, Shepherd FA.: Surgery for Small Cell Lung Cancer. Semin Radiat Oncol 1995 Jan;5(1):40-43
27. Lassen U, Hansen HH.: Surgery in limited stage small cell lung cancer. Cancer Treat Rev 1999 Apr;25(2):67-72
28. Rea F, Callegaro D, Favaretto A et al: Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1998 Oct;14(4):398-402
29. Clark R, Ihde DC. : Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects.. Oncology (Huntingt) 1998 May;12(5):647-58; discussion 661-3
30. Lucchi M, Mussi A, Chella A et al: Surgery in the management of small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1997 Nov;12(5):689-93
31. Deslauriers J. Surgery for small cell lung cancer. Lung Cancer 1997 Jun;17 Suppl 1:S91-8 32) Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y et al: A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to IIIA small cell lung cancer. Chest 1997 Apr;111(4):1089-93
33. Kohman LJ : Is there a place for surgery in central small cell lung cancer? Chest Surg Clin N Am 1997 Feb;7(1):105-12
34. Urschel JD. : Surgical treatment of peripheral small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997 Feb;7(1):95-103
35. Coolen L, Van den Eeckhout A, Deneffe G et al: Surgical treatment of small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1995;9(2):59-64
36. Karrer K, Ulsperger E. : Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. For the ISC-Lung Cancer Study Group. Acta Oncol 1995;34(7):899-906
37. Lad T, Piantadosi S, Thomas P et al: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest 1994 Dec;106(6 Suppl):320S-323S

knihy

COLORECTAL CANCER, A CLINICAL GUIDE TO THERAPY

BLEIBERG, H., KEMENY, M., ROUGIER, P., WILKE, H. (EDS.)
 Martin Dunitz, London 2002
 736 str., 200 obr., 171 tab., cena 99,50 GBP, ISBN 1-85317-808-X

Obširná monografie věnovaná problematice kolorektálního karcinomu byla připravena za spolupráce 77 odborníků. Obsah je rozdělen do devíti částí s 67 kapitolami. Nejprve je rozebrána epidemiologie kolorektálního karcinomu; tato malignita se stala čtvrtým nejčastějším ca ve světě s maximem výskytu v západní Evropě, severní Americe, Austrálii a z částí v některých zemích východní Evropy. Biologie kolorektálního karcinomu se zaměřuje na vysvětlení mutací a dále na hereditární ca syndromy, polypózní i nepolypózní. V současnosti je rozpracováno množství studií zabývajících se genetikou analýzou ve snaze využít získané poznatky k optimalizaci terapie.

V části o screeningu se uvádí, že využívání hemokultu redukuje mortalitu u asymptomatických probandů nad 50 let věku při vyšetření alespoň jednou za dva roky; u pozitivních výsledků se připojuje kolonoskopie. Ke snížení mortality přispívá vyhledávání a odstraňování premaligních lézí – adenomatóznych polypů. Vývoj karcinogenéze má inhibovat také chemoprevence, jež je namířena současně proti recidivám nebo formování nových nádorů u pacienta, který byl již pro kolorektální malignitu léčen.

Další část přináší přehled o patologii, typech ca a jejich defnících. Pečlivé preoperační zhodnocení je nezbytné. U lokalizovaných nádorů je jediným kurativním postupem radikální resekce. V posledních letech se část chirurgických výkonů řeší laparoskopickou cestou. Na resekci střeva navazuje systémová

adjuvantní léčba. Chemoterapie je schopná eradikovat metastázy, prodlužuje život o 6 – 12 měsíců, zlepšuje jeho kvalitu a také snižuje riziko recidivy. Je popsána lokoregionální chemoterapie metastatického kolorektálního karcinomu v játrech s využitím nově vyvinutých cytostatik. Konzervativní léčba spočívá v lokální excizi nebo resekci tumoru a dále destruktivní neoplazie kontaktní radioterapií, elektrokoagulací, laserem nebo zmrazením. Do úvahy přicházejí rovněž intervenční techniky s podáváním cytostatik intraperitoneálně do a. hepatica, do peritoneální dutiny nebo formou katetrální chemoembolizace.

Sledování pacienta zahrnuje kontrolu markerů v séru, nejčastěji CEA. Je nutné stále pátrat po lokální recidivě a metastázách především v játrech, které lze podle okolností resekovat. Z morfologických metod se uplatňuje vyšetření baryem, CT, transrektální ultrazvuk, MRI. Zvláštní pozornost je věnována karcinomu appendixu, pseudomyxomu peritonea, análnímu karcinomu, metastázám v plicích, mozku a nadledvinách. Resekce těchto orgánů je spojena s nízkou mortalitou a umožňuje relativně dlouhé přežití.

Publikace je úctyhodná svým rozsahem, jednotlivé dílčí problémy jsou zpracovány do detailů, rozsáhlý text je oživen množstvím obrazů a tabulek. Operační postupy jsou zobrazeny na instruktivních nákresech a fotografiích. Jednotlivá témata konvergují v podstatné míře k aktuálním otázkám různých modifikací léčby. Je demonstrováno, že léčebné výsledky vykazují určitý pokrok a poskytují řadu pozitivních vyhlídek na zlepšení prognózy. Jedná se o pozoruhodnou knihu zaměřenou hlavně onkologicky s úseky zajímavými též pro chirurgy. Adresa nakladatelství: Martin Dunitz Ltd (Taylor and Francis Group), The Livery House, 7-9 Pratt Street, London NW1 0AE, UK (<http://www.dunitz.co.uk>). V. R., V. H.

UPLATNĚNÍ CHEMOTERAPIE VE STRATEGII LÉČBY POKROČILÉHO CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU

THE ROLE OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ADVANCED CERVICAL CANCER

KALÁBOVÁ R.

ODDĚLENÍ GYNEKOLOGICKÉ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn: Pokročilá stadia nádorů děložního čípku představují i v současné době převažující část zjištěných případů onemocnění. Léčebné výsledky jsou v těchto případech i přes dosažené pokroky v oblasti radioterapie neuspokojivé. Snaha o jejich zlepšení vedla k začlenění chemoterapie do léčebných protokolů cervikálního karcinomu. Byla provedena řada studií ověřujících efektivitu podané chemoterapie a to ve formě adjuvantního a neoadjuvantního podání. Jejich výsledky nepřinesly zásadní změnu ve smyslu zlepšení dosažených sledovaných parametrů. Za nejefektivnější je v současné době považována konkomitantní aplikace. Současným léčebným standardem pokročilých nádorových procesů je weekly aplikace cis DDP. Paclitaxel patří mezi perspektivní látky s radiopotenciačním efektem. Efektivita jeho podání byla ověřena v klinických studiích u nádorů CNS, hlavy a krku, plic a rekta. V současné době probíhá pod záštitou NCI několik studií fáze I/II ověřujících toleranci a toxicitu aplikovaného paclitaxelu.

Klíčová slova: karcinom děložního čípku, radioterapie, chemoterapie, konkomitantní chemoradioterapie

Summary: Even at present progression stages of cervical carcinoma outnumber the diagnosed cases of the disease. In these cases, therapeutical results are dissatisfactory despite the progress in the field of radiotherapy. In effort to achieve an improvement, chemotherapy has been included into chemotherapeutical protocols of cervical carcinoma. A series of studies have been performed, testing the effectiveness of the chemotherapy applied in both adjuvant and neoadjuvant way. Their results have not provided an essential change as far as the improvement of the observed parameters is concerned. The concomitant application is being considered the most efficient. The present therapeutical standard for progression tumor processes is a weekly application of cis DDP. Paclitaxel ranks among the most prospective substances with a radio enhancing effect. The effectiveness of its application has been tested in clinical studies of tumors of CNS, head and neck, lungs and rectum. At present, several studies of I/II phases, testing the tolerance and toxicity of the applied paclitaxel are being performed under the auspices of NCI.

Key words: cervical carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy

1. ÚVOD

Karcinomy děložního čípku jsou šestým nejčastějším nádorovým procesem u žen. Podle údajů Národního onkologického registru bylo v ČR v roce 1997 hlášeno 1055 nových případů onemocnění. Incidence na 100.000 žen byla 19,6 a mortalita 7,8 na 100.000 žen.

Nejlépe léčitelná jsou iniciální stadia choroby. Faktem je, že pouze 35-37 % žen přichází v počátcích onemocnění, zbytek tvoří pokročilé nádorové procesy. Léčebné výsledky jsou v těchto případech stále neuspokojivé. Pětileté přežití klesá z 80-90 % u stadia Ib, na 50-60 % u stadia IIB a dále na 33,7 % u stadia IIIb. U stadia IVA se pětileté přežití udává kolem 17 % a u stadia IVb 9,4 %.^(1,2)

Příčinou selhání konvenční léčby jsou lokální recidivy onemocnění a vzdálený metastatický proces, jejichž výskyt narůstá se stadiem choroby.

Základní léčebnou metodou pokročilých nádorů děložního čípku je radioterapie. Její účinnost je však limitována řadou biologických faktorů. Mezi nejdůležitější patří vysoký počet klonogenních buněk v nádoru, primární radiorezistence nádorových buněk, reparační schopnost postradiačně poškozených buněk, akcelerace buněčné repopulace v období mezi frakcemi záření, vliv hypoxie buněk na zvýšení radiorezistence atd. Léčebné výsledky zhoršuje rovněž přítomnost nádorových buněk mimo ozařované pole.⁽³⁾

Výzkum v oblasti radioterapie vedl k zavedení řady moderních postupů, zahrnujících užití intersticiální brachyradioterapie (BRT), high dose - rate BRT, neutronového záření, užití hypoxie, hypertermie, různé formy frakcionace záření atd. Žádná z těchto metod však prozatím neznamenala zásadní zlom z hlediska dlouhodobého přežití pacientek.⁽⁴⁾

Snaha o zlepšení léčebných výsledků vedla k začlenění chemoterapie do léčebných protokolů. Na základě zkušeností získaných při léčbě pokročilých a recidivujících cervikálních nádorů byla vyčleněna skupina cytostatik s prokázaným protinádorovým efektem. Léčebná odpověď je udávána u holoxanu 29 %, mitomycinu 23 %, cisplatinu 23-25 %, paclitaxelu 17 %, metotrexátu 18 %, doxorubicinu 16 %, karboplatiny 15 %, docetaxelu 8 % atd. Nejnověji byl efekt pozorován i při podání topotecanu a gemcitabinu.^(5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

Kombinace chemoterapie a radioterapie vychází ze znalosti jejich účinků na úrovni buněčného cyklu a z logické snahy dosáhnout tímto způsobem zlepšení efektu prováděné léčby. Většího využití metody bylo dosaženo v souvislosti se zavedením nových cytostatik a s laboratorním ověřením jejich radiopotenciačního efektu.

Při použití vhodné kombinace chemo a radioterapie dochází k jejich vzájemnému ovlivnění a k řadě interakcí, které můžeme zjednodušeně rozdělit do několika skupin:

- 1) interakce na úrovni biochemické a molekulární
- 2) zmenšení nádorové masy a tím odstranění hypoxické buněčné frakce
- 3) prevence tvorby rezistentních klonů buněk
- 4) prostorová spolupráce
- 5) ochrana okolních zdravých tkání před poškozením zářením
- 6) nezávislé ničení nádorových buněk - adice, supraadice, subadice, antagonismus⁽³⁷⁾

2. VÝVOJ METOD CHEMO - RADIOTERAPIE

Výrazný rozvoj kombinační léčby nastal v sedmdesátých letech. Na základě zkušeností se chemoterapie začlenila do

standardního léčebného postupu formou adjuvantní, neoadjuvantní a nejnověji konkomitantní aplikace.

2.1. Adjuvantní podání chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie byla po počátečním nadšení odsunuta do pozadí zájmu. Počty provedených prací zabývající se možnostmi léčby u pokročilých nálezů jsou malé, většinou s nízkým počtem pacientek. Jejich výsledky jsou proto rozporné. Jako efektivnější se neprokázala ani kombinace cytostatik. Podání dvou, eventuelně tří preparátů nepřineslo zvýšení léčebného efektu, pozorováno bylo zvýšení toxicity léčby. K nejčastěji používaným kombinacím patří cisplatina/5-fluorouracil, cisplatina/metotrexát, cisplatina/holoxan, holoxan/5-fluorouracil, holoxan/karboplatina, bleomycin/holoxan/cisplatina atd. V případech pokročilých nádorů je efekt chemoterapie podané následně po ukončení kurativní radioterapie značně omezen v důsledku postradiačních změn v oblasti primárního tumoru. Za oprávněné je její podání považováno v případech vzdáleného metastatického procesu, kdy je dosahováno dočasné stabilizace, eventuelně regrese nádorové masy a zlepšení kvality života. (12,13,14,15, 16)

Podání chemoterapie u primárně operabilních pokročilých nálezů bylo hodnoceno větším počtem prací, většina z nich však byla opět prováděna na malých počtech pacientek s problematickým srovnáním dosažených výsledků. K adjuvantní léčbě byly indikovány pacientky po radikální hysterektomii a pánevní lymfadenektomii stadia Ib - IIa (bulky disease) za přítomnosti rizikových faktorů (histopatologicky prokázané postižení lymfatických uzlin, stromální invaze postihující 65 % cervikální tkáň, pozitivita resekční linie, lymfatická a cévní invaze, nádor větší než 4 cm). Oprávněnost adjuvantní léčby je v těchto případech podložena literárními údaji. Uváděné pětileté přežití je v případech postižení lymfatických uzlin 40-55 %, při prokázané cévní a lymfatické invazi 30-70 % a při postižení parametří 50 %. (17)

Morrow a kol. v roce 1980 neprokázali zásadní význam adjuvantně provedené chemoterapie u sledované rizikové skupiny pacientek. Ve shodě s předchozími zkušenostmi tak potvrdili zlepšení lokálních výsledků léčby (lokální kontrola) bez zásadních změn v oblasti přežití. Následně provedená studie Wertheim a kol. z roku 1985 srovnávala dvě skupiny pacientek s rizikovými faktory s provedenou adjuvantní chemoterapií a radioterapií. Výsledky nepotvrdily rozdíl skupin ve sledovaných klinických parametrech. Studie Killackey a kol. z roku 1993 srovnávající obdobné soubory nemocných sice prokázala určité slibné výsledky, hodnocení však bylo provedeno na malém počtu pacientek. (17,18)

Z nových cytostatik byl zjištěn efekt u paclitaxelu a gemcitabinu v kombinaci s cisplatinou u pokročilých, recidivujících a perzistentních nálezů. V obou případech je uváděn synergistický efekt s cisplatinou. Burnett a kol. 2000 uvádí léčebnou odpověď ve sledované skupině s aplikovanou chemoterapií cisplatina/gemcitamin 31,1 % v porovnání se skupinou kontrolní 17,8 %, kde byla aplikována cisplatina v monoterapii.

Papadimitriou et al 1999 sledoval u skupiny 34 pacientek s metastatickým a recidivujícím onemocněním efekt kombinace cisplatin s paclitaxelem. Zjištěná léčebná odpověď byla 28 % při lokální recidivě choroby a 58 % u vzdáleného metastatického procesu. (19,20)

2.2. Neoadjuvantní podání chemoterapie

Značná pozornost byla věnována neoadjuvantní aplikaci chemoterapie a to jak v případech operabilních, tak u pokročilých primárně inoperabilních nálezů.

V letech 1988-1997 bylo publikováno deset randomizovaných studií fáze III u pokročilých nádorů děložního čípku. Ve všech byla podána chemoterapie s cisplatinou. Srovnáním skupiny pacientek s aplikovanou neoadjuvantní chemoterapií se skupinou léčenou samotnou radioterapií nebyl ve většině prokázan signifikantní rozdíl ve sledovaných parametrech.

Ve dvou studiích Souhami a kol. a Tattershall a kol. bylo zjištěno zhoršení přežití pacientek s vyšším procentem následných komplikací. Možným vysvětlením těchto nepříznivých výsledků je zvažovaná zkřížená rezistence mezi cisDDP a radioterapií, akcelerace repopulace klonogenních nádorových buněk a vliv opoždění základní léčebné metody nebo negativní vliv toxicity na průběh radioterapie. (21)

Nejčastěji užitými režimy byla kombinace cisplatina/bleomycin/vincristin, cisplatina/holoxan/bleomycin, cisplatina/bleomycin, cisplatina /holoxan, cisplatina/vincristin, cisplatina/holoxan/paclitaxel atd. (22,23,24,25,26,27)

Namkong et al 1995 prokázal benefit neoadjuvantní předoperační chemoterapie především u karcinomů stadia IIa. Ve skupině devadesáti dvou pacientek podaná chemoterapie snížila počet pánevních uzlinových metastáz. Autor pozoroval prodloužení přežití pacientek a snížení recidiv onemocnění v porovnání s kontrolní skupinou bez aplikované chemoterapie. (28)

Lay Ch. et al 1997 ve své práci potvrdil význam DNA flow cytometrie jako prognostického faktoru chemosenzitivity. DNA index vyšší než 1,3 byl spojen s vyšší klinickou odpovědí než DNA index nižší. (29)

Sardi et al 1997 v randomizované studii specifikoval význam neoadjuvantní chemoterapie pro různé pokročilé nálezy. U stadia Ib1 se neprokázal signifikantní rozdíl ve srovnávaných skupinách (neoadjuvantní a kontrolní) ani z hlediska operability, ani z hlediska přežití. Minimální rozdíly byly v histopatologických nálezech z operačních preparátů. Ve skupinách stadia Ib2 došlo ke zvýšení operability se signifikantně vyšší negativitou v okrajích resektátů ve skupině s podanou chemoterapií. Tento jev byl hodnocen jako příznivý prognostický faktor z hlediska přežití sledované skupiny. V případech pokročilejších nálezů stadia IIb - IIIb se aplikace neoadjuvantní chemoterapie neprokázala jako efektivní z hlediska umožnění operability u primárně inoperabilních nálezů. Výsledkem byla vyšší toxicita bez efektu na délku přežití. (30, 31)

Předchozí uvedené práce se týkají především nejčastějšího histologického typu **spinocelulárního karcinomu**. Výskyt adenokarcinomů je uváděn v rozmezí 5-20 % s tendencí k nárůstu výskytu. Léčebné výsledky jsou v těchto případech spojeny s horší prognózou v souvislosti s uváděnou nižší radiosenzitivitou a tendencí k rychlejšímu lymfatickému šíření. Malý počet prací potvrdil zlepšení výsledků u skupiny s podanou neoadjuvantní chemoterapií a to ve skupině operabilních i inoperabilních případů. (32,33)

2.3. Intraarteriální aplikace neoadjuvantní chemoterapie

Zásadní změnu nepřinesla ani intraarteriální aplikace neoadjuvantní chemoterapie.

Novější práce věnované problematice pokročilých procesů stadia III a IV nezjistily signifikantní rozdíly mezi sledovanými skupinami, Onishi et al 2000 zjistil po dvou a pětiletém hodnocení výsledků 54,5 % a 44,5 % ve skupině s intraarteriální aplikací a 74,5 % a 50,0 % ve skupině léčené samotnou kombinovanou radioterapií. Závažným faktem bylo poměrně vysoké procento gastrointestinálních a hematologických komplikací provázející intraarteriální aplikaci. Jedna z novějších prací hodnotí výsledky u pacientek stadia Ib-IIIb poměrně kladně se zvýšením operability v důsledku výrazné cytoredukce. Pětileté přežití u skupiny po aplikované chemoterapii bylo 80,0 % a u kontrolní skupiny 59,6 %. (34,35,36)

2.4. Konkomitantní podání chemoradioterapie

Nejnovější metodou je konkomitantní, tedy současná aplikace obou léčebných modalit.

Teoretickou výhodou jsou nejen faktory vzájemného ovlivnění, ale rovněž absence časové prodlevy zabraňující vzniku zkřížené rezistence. Nedochozí k oddalování léčby v důsledku výrazné toxicity podané chemoterapie, často komplikující průběh u neoadjuvantní formy podání. Východiskem se staly dob-

ré zkušenosti při léčbě ostatních nádorových lokalit, především u epitelálních nádorů hlavy a krku, jícnu a rekta. (37,38,39,40)

Jedním z prvních cytostatik použitých v sedmdesátých letech byla hydroxyurea. Stehman a kol. publikoval v roce 1988 výsledky srovnání efektu konkomitantní chemoradioterapie s hydroxyureou a srovnání s midonidasolem. Výsledky 3,5letého sledování byly ve skupině s podanou hydroxyureou lepší než ve skupině kontrolní. Vzhledem ke značné hematotoxicitě léku však nedošlo k zavedení preparátu do standardních léčebných režimů.

Nejčastěji podávanými cytostatiky se stala cisplatina a fluorouracil a to v různých schématech aplikovaných v monoterapii i kombinacích. V roce 1994 byly zveřejněny výsledky randomizované studie Gynecologic Oncology Group (GOG) protokol 110. Zhodnocením tří režimů užitých ve studii cisplatina v monoterapii, cisplatina/holoxan, cisplatina/dibromdulcitol byla jako nejefektivnější hodnocena kombinace cisplatina/holoxan se zjištěnou léčebnou odpovědí 33 %. (65)

V únoru 1999 byly zveřejněny výsledky pěti randomizovaných studií. viz tab. 1

Tři studie se týkaly terapie inoperabilních a dvě studie operabilních nádorů děložního čípku. Závěrem uvedeného prohlášení je konstatování pozitivního významu aplikace konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou u rizikových pacientek s pokročilým nádorem čípku děložního. Období bez příznaků onemocnění (DFI) bylo signifikantně delší u skupin s aplikovanou cisplatinou. Ve sledovaných skupinách je uváděno snížení úmrtnosti o 30-50 %. Kombinace dvou a více cytostatik se neprokázala jako efektivnější, bylo pozorováno zvýšení toxicity.

Aplikace cisplatinu jedenkrát týdně v konkomitanci s radioterapií je na základě těchto zkušeností považována za současný léčebný standard u pokročilých forem onemocnění. Podstata radiosenzibilizačního efektu platiny spočívá v deficitu oprav poruch nukleových kyselin vzniklých po ozáření. Podobný efekt byl prokázán i u analoga platiny karboplatiny. Efekt se zvyšuje při opakované aplikaci cytostatika. (41,42,43,44,45,46,47,21)

Tab. 1: Přehled studií, které se staly východiskem pro NCI konsensus - únor 1999.

protokol		počet pacientů	RT/CHTmetody	stage	celkové přežití	follow up
1. GOG 85 1986-1990	I.	177	Z+BRT5-FU/DDP	IIB-IVA	67 %	8,4r.
	II	191	Z+BRTHU		57 %	
2. GOG 120 1992 - 1997	I	177	Z+BRTDDPW	IIB-IVA	65 %	2,9r.
	II	173	Z+BRT5-FU/DDP/HU		65 %	
	III	176	Z+BRTHU		47 %	
3. GOG 123 1992 - 1997	I	183	Z+BRTDDPW +oper.	IB2	83 %	3,0r.
	II	186	Z+BRT +oper.		74 %	
4. RTOG 9001 1990 - 1997	I	195	Z+BRT5-FU/DDP	IB2-IVA	75 %	3,6r.
	II	193	Z+BRT		63 %	
5. SWOG 8797 1992 - 1996	I	127	Z 5-FU/DDP	IA2-IIA	87 %	3,6r.
	II	116	Z		77 %	

Z - zevní radioterapie; BRT – brachyradioterapie; W - aplikace 1x týdně (weekly)

3. VÝZNAM PACLITAXELU V KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPII SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Paclitaxel patří mezi novější cytostatika. Preklinické studie provedené v 90. letech prokázaly jeho radiopotenciační efekt. Výsledky prací provedených na buněčných kulturách astrocytomu, leukémie, karcinomu ovaria, karcinomu mammy, cervixu, melanomu, karcinomu plic, pankreatu, hlavy a krku a dalších, potvrdily supraaditivní nebo aditivní efekt cytostatika se zářením. V porovnání s ostatními dříve testovanými preparáty

jsou uváděny výrazně lepší výsledky. Mechanismy vedoucí k tomuto efektu jsou značně složité a některé dosud nejsou zcela objasněny. Velký význam se přikládá synchronizaci buněčného cyklu, schopnosti indukce apoptózy a s tím související reoxygenaci nádorových buněk. Paclitaxel navozuje synchronizaci nádorových buněk do G2/M fáze, v níž je prokazatelně vyšší citlivost k radioterapii. Tento stav je závislý na koncentraci preparátu a délce expozice buněk. Při koncentraci 30 nm začíná po expozici trvající 1 hodinu buněčná synchronizace po čtyřech hodinách a po dvaceti čtyřech hodinách dosahuje maxima. Nízké kontinuální hladiny preparátu navozují indukci apoptózy trvající dle údajů dva dny. Radioterapie provedená v intervalu devět až dvacet čtyři hodin po expozici vyvolává signifikantní zvýšení radiačně indukované apoptózy. Odstraněním odumřelých buněk je dosaženo reoxygenace nádoru a tím zvýšení citlivosti k ozáření. S těmito mechanismy dále souvisí uváděná inhibice neoangiogeneze nádorových ložisek.

Výsledky studií na buněčných liniích cervikálního karcinomu byly hodnoceny opatrněji, uváděn je maximálně aditivní efekt preparátu.

Kromě uváděných mechanismů je zvažována celá řada dalších významných faktorů. V experimentu to jsou biologické odlišnosti buněčných linií, koncentrace a trvání expozice paclitaxelu, technické faktory související s laboratorními podmínkami atd.

V klinických podmínkách se mohou uplatňovat vlivy individuální související s histologickým typem nádoru, vlivy radiačních technik a řada dalších dosud nezjištěných faktorů. (48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59)

Experimentální práce na buněčných kulturách se staly východiskem klinických studií ověřujících radiopotenciační efekt paclitaxelu u řady solidních nádorů. Největší zájem byl věnován problematice nádorů mozku, hlavy a krku, jícnu a plic. Zpočátku byly používány klasické třítýdenní aplikační režimy s dávkou 175 - 225 mg/m², nověji týdenní aplikace většinou vzestupných dávek cytostatika.

Randomizované studie fáze I a II u nádorů CNS a NSCLC ověřily maximálně tolerovatelnou dávku a limitující toxicitu u jednotlivých lokalit. Zajímavým zjištěním byla nižší hematologická toxicita v porovnání s klasickým režimem, ačkoliv celková dávka při týdenních intervalech tuto klasickou dávku překračovala. Ve studii s astrocytomem bylo dosahováno za tři týdny až 750 mg/m² a u NSCLC 180 mg/m². Limitujícími faktory byla v prvním případě neurotoxicita, ve druhém slizniční toxicita. Léčebné odpovědi byly u těchto prognosticky nepříznivých stavů velmi slibné.

Některé práce se opíraly o experimentální zjištění významu prodlouženého podávání nízkých dávek cytostatika k navození radiosenzibilizačního efektu. Koncentrace paclitaxelu 1-10 nmol/l vyvolávají dle těchto prací požadovaný efekt u většiny buněčných linií.

Rosenthal a kol. hodnotí závěry tří studií fáze I provedených u pokročilých nádorů plic, hlavy a krku a glioblastoma multiforme. Podstatou studie bylo hodnocení efektivity kontinuální 24hodinové aplikace paclitaxelu po dobu standardní radioterapie. Léčba byla velmi dobře tolerovaná a nebyla zjištěna žádná limitující toxicita do dávky 6,5 mg/m² na den. (60,61,62,63, 64)

4. PACLITAXEL V TERAPII CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU

Počty prací hodnotící efektivitu paclitaxelu u nádorů děložního čípku jsou na rozdíl od ostatních nádorových lokalit poměrně malé. Výsledky preklinických studií hodnocení radiosenzibilizačního efektu jsou rozporné, diskrepance může souviset s heterogenitou buněčných linií a řadou dosud neobjasněných mechanismů.

Slibné výsledky studií u ostatních nádorových procesů a dobré zkušenosti s léčbou paclitaxelem u ostatních gynekologických nádorů, především karcinomů ovaria, vedly k započítání klinických studií.

Tab. 2: Studie fáze I paclitaxel (TAX) + cisplatina (cDDP)

protokol	počet pacientek	schéma	RT	odpověď
Chen a kol. 1997	16 pac.	TAX 10 mg/m ² /t vzest. dávka à 10 mg/m ² inf. 3h	Z	RR 93 %
		DDP 50 mg/m ² à 21 dní		
Pignata a kol. 2000	18 pac.	TAX 40 mg/m ² /t vzest. dávka à 5 mg/m ² inf. 3h	Z	RR 92,3 %
		DDP 40 mg/m ² /t		

Tab. 3: Přehled v současnosti probíhajících studií.

STUDIE FÁZE I	
GOG - 9403	Ca cervicis uteri st. IVa, IVb
	Ca corporis uteri st. III, IV
	Ca ves. urin.
	Ca vaginae recidiva
	Režim: TAX 20 mg/m ² vzest. dávka +Z +BRT sledování serové koncentrace paclitaxelu.
UCCRC 8270, NCI - G97 - 1156	pokročilé formy Ca cervicis uteri
	Ca corporis uteri
	Ca ves. urin.
	Ca vaginae
	Ostatní pánevní malignity
	Režim: sk 1: Vinorelbin W + Z (vzest. dávka do stanovení MTD) sk 2: Vinorelbin W + TAX W +Z (vzest. dávka TAX do stanovení MTD)
UTSMC - T92 - 0249, NCI - T92 - 0249D	Ca cervicis uteri st. IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb meta paraaort. LU
	Režim: oper. + TAX vzest dávka, kontin infuze + Z
STUDIE FÁZE I/II	
GOG - 9804	Ca cervicis uteri st. Ib, IIa, IIb, IIIb, IVa. meta paraaort. LU
	Režim: TAX inf. 1 hod. vzest. dávka + DDP den 1, 8,15,22,29,36 + Z + BRT
GOG - 9803	Ca cervicis uteri st. Ib2, IIa, IIIb, IVa
	Režim: TAX inf. 1 hodiny vtěst. dávka + DDP den 1,8,15,22,29,36 +Z + BRT

TAX - paclitaxel, W – weekly, Z - zevní radioterapie, BRT - brachyradioterapie

Kudělka a kol. 1996 hodnotí ve studii fáze II efektivitu a toleranci podané dávky paclitaxelu 250 mg/m² aplikovanou ve třítydenním intervalu za podpory G-CSF. U skupiny 26 pacientek s pokročilým a recidivujícím onemocněním bylo zjištěno 21 % léčebných odpovědí.⁽⁷⁾

McGuire a kol. 1996, GOG protokol 76-S hodnotí podobnou skupinu 52 pacientek s podanou dávkou 170 mg/m² v případě předcházející radioterapie s intervalem podání tři týdny. Limitující toxicitou bez použití růstových faktorů byla neutropenie, zjištěný počet odpovědí byl 17 %.⁽⁶⁾

Costa a kol. 1997 použil kombinaci paclitaxel 175 mg/m² a cisplatina v dávce 60 mg/m² v intervalu dvacet jedna dní u 27 pacientek s lokálně pokročilým nálezem. Konečné hodnocení konstatuje přijatelnou toxicitu s výsledky CR 55,5 %, PR 22,2 %, SD 3,7 %, PD 18,5 %. Dvouleté přežití v této skupině činilo 44 %. GOG skupina potvrdila na základě zjištěných výsledků podání paclitaxelu jako efektivní v případech pokročilých cervikálních nálezů.

Zjištěné výsledky a dobré zkušenosti s týdenní aplikací paclitaxelu u ovarálních nádorů se staly východiskem využití této aplikační formy v konkomitantním podání s radioterapií u pokročilých a recidivujících cervikálních karcinomů.

De Paolo a kol. 1998 ověřoval význam paclitaxelu v monoterapii v dávce 40 mg/m² s aplikací 1x týdně po dobu standardní radioterapie (50 Gy ve 28 frakcích zevní ozáření a dvě frakce brachyradioterapie Cs 137). Výsledkem této pilotní studie provedené na 14 pacientkách je zjištění uspokojivých výsledků u prognosticky nepříznivé skupiny. U 7 pacientek bylo dosaženo CR a u 2 pacientek PR. Nebyla zaznamenána závažná hematotoxicita, medián přežití byl 14 měsíců.^(66,67,68)

Další dvě studie fáze I z roku 1997 a 2000 hodnotí toleranci paclitaxelu ve vzestupných dávkách v kombinaci s cisplatinou. Obě práce uvádějí jako maximální tolerovanou dávku (MTD) paclitaxelu v tomto režimu 50 mg/m² týdně.^(69,70) Viz tab. 2.

Na posledním kongresu ASCO 2001 byla zveřejněna studie fáze II využívající radiosenzibilizační efekt kombinace paclitaxelu s karboplatinou. Retrospektivní hodnocení skupiny patnácti pacientek léčených v letech 1994 až 1998 kombinací těchto cytostatik po předchozím selhání radioterapie prokázalo 33 % léčebných odpovědí a přežití sedmáct měsíců. Z komplikací se jako nejzávažnější projevila myelosuprese.

Sangruchi a kol. u skupiny třinácti pacientek použil paclitaxel 90 mg/m² v infuzi trvajících jednu hodinu s týdenní aplikací po dobu zevní radioterapie. Uváděné výsledky jsou 92 % léčebných odpovědí, přežití třicet dva týdnů, tolerance režimu

byla hodnocena jako velmi dobrá. Výhodné je ambulantní podání terapie. Nepříjemnou komplikací byla závažná diarhoea st. 4 která se objevila u 12 % pacientek.^(71,72,73)

Efektivita kombinace uvedených cytostatik byla rovněž sledována u pacientek s pokročilým a recidivujícím karcinomem děložního těla. Ve skupině 30 pacientek byla kombinace paclitaxel 175 mg/m² a karboplatina AUC 5 - 7 aplikována s následnou radioterapií a bylo dosaženo slibných výsledků s nižší toxicitou v porovnání s klasickou kombinací cisplatina a doxorubicin.

V současné době probíhá pod záštitou NCI několik studií fáze I a I/II, ověřujících toleranci a toxicitu konkomitantní chemoradioterapie různých aplikačních forem a kombinací s paclitaxelem u pokročilých cervikálních nálezů. Cílem studií je stanovení MTD paclitaxelu při postupném zvyšování dávky preparátu.^(74,75) Tab. 3

5. ZÁVĚR

Léčba pokročilých nádorových procesů je pro pacienty náročná, ekonomicky nákladná a především méně efektivní než řešení počátečních stadií chorob. Je proto nutné klást důraz na záchytnost časných nádorových procesů. Efektivita screenin-

gových vyšetření pro detekci prekancerů v oblasti čípku děložního, byla jednoznačně prokázána. Dokladem toho jsou nízké incidence cervikálního karcinomu v zemích s rozvinutým screeningovým programem např. skandinávské země. Přes dosažené úspěchy v léčbě pokročilých nádorů děložního čípku představuje toto onemocnění stále závažný medicínský a socioekonomický problém. Hledání nových možností v oblasti modernizace přístrojového vybavení a optimalizace

léčebných plánů zahrnující použití radiosenzibilizátorů tedy představují jednu z cest ke zlepšení léčebných výsledků u našich pacientek.

V MOÚ probíhá v současné době studie hodnotící toleranci a do budoucna i efektivitu konkomitantní chemoradioterapie s paclitaxelem a srovnání se standardním režimem s cisplatinou. Design studie zahrnuje konvenční kombinovanou radio-

Literatura

- Journal of Epidemiology and Biostatistics: Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. Vol. 3, No1, 1998, 5 - 34
- Kolcová V., Geryk E., Jehová M.: Zhoubné novotvary. Česká republika a vybrané státy, Galén 1999, 37
- Omura G. A.: Chemotherapy for Cervical Cancer. *Seminars in Oncology* 21, (February) 1994, 1, 54-62
- Alberts D. S., Garcia D., Mason-lidil N.: Cisplatin in Advanced of the Cervical Cancer. *Seminars in Oncology*, 18, 1991, 1, Suppl 3 (February), 11-24
- Thigpen T., Vance R., Khansur T., Malamud F.: The Role of Paclitaxel in the Management of Patients With Carcinoma of the Cervix. *Seminars in Oncology* 24, 1997, Suppl. 2 (February), 41 - 46
- McGuire W. P., et al.: Paclitaxel Has Moderate Activity in Squamous Cervix Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 14, 1996, 3, 792-795
- Kudelka A. P., et al.: Activity in Advanced or Recurrent Squamous Cell Cancer of the cervix. *Clinical Cancer Resear* 2, 1996, 1285-1288
- Thigpen T., Vance R. B., Khansur T.: The Platinum Compounds and Paclitaxel in the Management of Carcinoma of the Endometrium and Uterine Cervix. *Seminars in Oncology* 22, V, Suppl. 12 (October) 1995, 67-75
- Bookman M. A., Blessing J. A., Hanjani P., et al.: Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic oncology Group. *Gynecologic Oncology* 77, 2000, 446 - 449
- Schilder J. R., Blessing J. A., et al.: Evaluation of Gencytidine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 76, 2000, 204 - 207
- Kudelka A. P., et al.: Preliminary Report of the Activity of Docetaxel in Advanced or Recurrent Squamous Cell Cancer of the Cervix. *Anticancer Drugs* 7, 1996, 398 - 401
- Thigpen J. T., et al.: The role of Ifosfamid and Systemic Therapy in the Management of Carcinoma of the Cervix. *Seminars in Oncology* 23 1996, suppl. 6, 56 - 64
- Cervellino J. C., et al.: Cisplatin and Ifosfamid in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Acta Oncologica* 34, 1995, 257 - 259
- Murad A. M., et al.: Phase II Trial of Bleomycin, Ifosfamid and Carboplatin in Metastatic Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 12, 1994, 55 - 59
- Fanning J., et al.: Cisplatin, 5-Fluorouracil and Ifosfamid in the Treatment of recurrent or Advanced Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 56, 1995, 235 - 238
- Stornes et al.: A Phase II Trial of Ifosfamide, 5-Fluorouracil and Leuko-vorin in Recurrent Uterine Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 55, 1994, 123 - 125
- Killackey M. A., Boardman I., et al.: Adjuvant Chemotherapy and Radiation in Patients with Poor Prognostic Stage Ib/Ia Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 49, 1993, 377 - 379
- Curtin J. P., Hoskins J. W., et al.: Adjuvant Chemotherapy versus Chemotherapy plus Pelvic Irradiation for High - Risk Cervical Cancer Patients after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy (RH - PLND) : A Randomized Phase III Trial. *Gynecologic Oncology* 61, 1996, 3 - 10
- Burnett A. F., Roman L. D., et al.: A Phase II Study of Gencytidine and Cisplatin in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology* 76, 2000, 63 - 66
- Papadimitriou C. A., Sarris K., et al.: Phase II Trial of Paclitaxel and Cisplatin in metastatic and Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 3, 761 - 766
- Kim R. Y., Alvarez R. D.: Recent Developments in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cancer of the Cervix. *Oncology* 14, 2000, 9, 1327-1338
- Leone B., et al.: Ifosfamide and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Cervical Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology* 19, 1996, 132 - 135
- Jonge E. T. M., et al.: Neoadjuvant Cisplatin Plus Ifosfamide in Patients With Stage IIB Cervical Cancer: A Single Center Phase II Study. *International Journal of Gynecological Cancer* 7, 1997, 158 - 162
- Zanetta G., Lissoni A., et al.: Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin, Ifosfamid and Paclitaxel for Locally Advanced Squamous - cell Cervical Cancer. *Annals of Oncology* 9, 1998, 977 - 980
- Colombo A., Landoni F., et al.: Neoadjuvant Chemotherapy to Radiation and Concurrent Chemoradiation for locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Review of the Recent Literature. *Tumori* 84, 1998, 229 - 237
- Chang T. C., et al.: Randomized trial of Neoadjuvant Cisplatin, Vincristin, Bleomycin and Radical Hysterectomy Versus Radiation Therapy for Bulky Stage IB and IIA Cervical Cancer. *J. Clin. Oncol.* 18, 2000, 8, 1740 - 1747
- Bolis et al.: Determinants of Response to Cisplatin Based Regimen as Neoadjuvant Chemotherapy in stage Ib - IiB Invasive Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 63, 1996, 62 - 65
- Namkong S. E., et al.: Comparative Study of the Patients with Locally Advanced Stage I and II Cervical Cancer Treated by Radical Surgery with and without Preoperative Adjuvant Chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 59, 1995, 136 - 142
- Lai Ch. H., et al.: Prognostic Factors in Patients with Bulky Stage IB or IIA Cervical Carcinoma Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Hysterectomy. *Gynecologic Oncology* 64, 1997, 456 - 462
- Sardi J. E., et al.: Long - Term Follow - up of the First Randomized Trial Using Neoadjuvant Chemotherapy in Stage Ib Squamous Carcinoma of the Cervix: The Final Results. *Gynecologic Oncology* 67, 1997, 61 - 69
- Bloss J. D., et al.: A Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Radical Hysterectomy and/or Radiation Therapy in the Management of Advanced Carcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecologic Oncology* 59, 1995, 105 - 110
- Panici P., Greggi S., et al.: Locally Advanced Cervical Adenocarcinoma: Is There a Place for Chemo - Surgical Treatment? *Gynecologic Oncology* 61, 1996, 44-49
- Park, T. K., Choi D. H., et al.: Role of Induction Chemotherapy in Invasive Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 41, 1991, 107 - 112
- Patton T. J., et al.: Five - Years Survival in Patients Given Intra - Arterial Chemotherapy Prior to Radiotherapy for Advanced Squamous Carcinoma of the Cervix and Vagina. *Gynecologic Oncology* 42, 1991, 54-59
- Onishi H., Yamaguchi M., et al.: Effect of Concurrent Intra - Arterial Infusion of platinum Drugs for Patients with Stage III or IV Uterine Cervical Cancer Treated With Radical Radiation Therapy. *Cancer J. Sci Am.* 6, 2000, 40-45
- Yamakawa Y., Fujimura M.: Neoadjuvant Intraarterial Infusion Chemotherapy in Patients with StageIb2 - IIIB Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 77, 2000, 264 - 270
- Stampa P.: *Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. 1. vyd. KAP CZ s. r. o. Brno, 2000. 67s.*
- Urba S. G.: Concurrent Chemoradiation for Head and Neck Cancer. *Education Book ASCO 2000, 215 - 218*
- Brizel D. M.: Management of Advanced Head and Neck Cancer With Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy: Improvements in Efficacy and Toxicity Management Strategies. *Education Book ASCO 2000, 219 - 225*
- Mendenhall W. M., et al.: Management of Cervical Esophageal Carcinoma. *Seminars Radiat. Oncol.* 4, 1994, 3, 179-191
- Stutthke M., Stahk M., et al.: Induction Chemotherapy followed by Concurrent Chemotherapy and High - Dose radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Oesophagus. *Oncology* 57, 1999, 99-105
- Mund A. J., Rotmensh J., et al.: Phase I Trial of Concomitant Chemoradiotherapy for Cervical Cancer and Other Advanced Pelvic Malignancies. *Gynecologic Oncology* 72, 1999, 45 - 50
- Clinical Announcement (Draft 2/1999): National Cancer Institute Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer February, 1999 Cancer Trials NCI
- Rose P. G.: Chemoradiotherapy. The New Standard Care for Invasive Cervical Cancer. *Drugs* 6, 2000, 1239-1244
- Milas L.: Chemoradiation Interactions: Potential of Newer Chemoradiotherapeutic Agents. *Education Book ASCO 2000, 207 - 213*
- Eifel P. J., Rose P. G., et al.: Chemotherapy and Radiation Therapy for Cervical Cancer. *Education Book ASCO 2000, 54 - 62*
- National Institutes of Health: Consensus Development Statement: Cervical Cancer. April 1 - 3, 1996
- Tishler R. B., Schiff P., et al.: Taxol: A novel Radiation Sensitizer. *Int. J. Radiation Oncology. Biology. Physics.* 22, 1992, 613 - 617
- Steren A., Sevin U., et al.: Taxol as a Radiation Sensitizer: A Flow Cytometric Study. *Gynecologic Oncology* 50, 1993, 89 - 93
- Hei T. K., Hall E. J.: Taxol, Radiation, and Oncogenic Transformation. *Cancer Research* 53 1993, 15, 1368 - 1372
- Milas L., Hunter N. R., Mason K. A., et al.: Enhancement of Tumor Radioresponse of a Murine Mammary Carcinoma by Paclitaxel. *Cancer Research* 54, 1994, 1, 3506 - 3510
- Minarik L., Hall E. J.: Taxol in Combination with Acute and Lose Rate Irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 32, 1994, 124 - 128
- Erlch F., McCall A. R., Potkul R. K., et al.: Paclitaxel is Only a Weak Radiosensitizer of Human Cervical Carcinoma Cell Lines. *Gynecologic Oncology* 60, 1996, 2, 251 - 254
- Rodriguez M. Sevin. U., Perras J., et al.: Paclitaxel: a Radiation Sensitizer of Human Cervical Cancer Cells. *Gynecologic Oncology* 57, 1995, 2, 165 - 169
- Pradier O., Rave F. M., Schmidberger H., et al.: Effects of Paclitaxel in Combination Radiation on Human Head and Neck Cancer Cells (ZMK - 1), Cervical Squamous Cell Carcinoma (CaSki), and Breast Adenocarcinoma Cells (MCF - 7). *Journal Cancer Res. Clin. Oncology* 125, 1999, 1, 20 - 27
- Formenti S. C., Danenberg P. V.: Paclitaxel - Induced Radiosensitization: Myth or Reality? *Advances in Oncology* 15, 1999, 1, 25 - 29
- Johnson, Klasterski: Taxanes in Lung Cancer therapy. *New York* 1998, 181 - 193
- McGuire W. P., Rovinski E. K.: Paclitaxel in Cancer Treatment, *New York* 1995, 81 - 89
- Hennequin C., Giocanti A., Favaudon V.: Interaction Between Ionizing Radiation and Brief Exposure of Docetaxel (Taxotere) or Paclitaxel (Taxol) in Hela Cells. *Proceedings of Fifth International Congres on Anti - cancer Chemotherapy.* January 31 - February 3, Paris, France 1995, Abstract NO O335
- Aisner J., Cortes - Funes H.: Paclitaxel in Head and Neck and Other Cancers:

61. Cortes - Funes H., Aisner J.: Paclitaxel in Head and Neck Cancer and Other Tumor Types: Chairmen's Introduction. *Seminars in Oncology* 24, 1, Suppl. 2 (February) 1997, 51 - 57
62. Glatz M. J et al.: Weekly Paclitaxel With and Without Concurrent Radiation Therapy: Toxicity, Pharmacokinetics, and Response. *Seminars in Radiation Oncology* 7, 2, Suppl. 1 (April) 1997, 25 - 33
63. Rosenthal D et al.: Concurrent Intensive Radiotherapy and Prolonged Continuous - Infusion Paclitaxel for Locally Advanced Solid Tumors: Results of Three Phase I Trials. *Seminars in Radiation Oncology* 7, 2, Suppl. 1 (April) 1997, 42 - 46
64. Marangolo M et al.: Paclitaxel and Radiotherapy in the Treatment of Advanced Non - small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology* 23, 6 Suppl. 15, (December) 1996, 31 - 34
65. Omura G et al.: A Randomized Trial of Cisplatin Versus Cisplatin + Mitolactol Versus Cisplatin + Ifosfamid in Advanced Squamous Carcinoma of the Cervix by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 60, 1996, 120 - 121
66. Costa M et al.: Paclitaxel and Cisplatin as Primary Medical Treatment in Locally Advanced Cervical Cancer. *Books of Abstracts, ASCO Vol 16, 1997, No 1311*
67. De Paolo G, Cerrota A et al.: Concurrent Radiotherapy and Taxol as

- Radiosensitizer in Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix. A Pilot Study. *Books of Abstracts, ASCO Vol 17, 1998, NO 1404*
68. Vogt H, Martin T, kolotas C, et al.: Simultaneous Paclitaxel and Radiotherapy: Initial Clinical Experience in Lung and Other Malignancies. *Seminars Oncology* 24, 4 suppl. 12, 199, 101 - 105
69. Dwing Chen M, Paley P.: Phase I Trial of Taxol as Radiation Sensitizer with Cisplatin in Advanced Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 67, 1997, 131 - 136
70. Pignata S, frezza P, Tramontana S et al.: Phase I with Weekly Cisplatin - Paclitaxel and Concurrent Radiotherapy in Patients with Carcinoma of the Cervix Uteri. *Annals of Oncology* 11, 2000, 455 - 459
71. Sit A S, Kunchner A J, et al.: Paclitaxel and Carboplatin Combination Chemotherapy in Recurrent or Persistent Cervical Cancer. *Books of Abstracts ASCO* 20, 2001, No 836
72. Sangruchi S et al.: Phase II Paclitaxel (Taxol) (T) Plus Carboplatin (Paraplatin) (P) Concurrent Radiation in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Book of Abstracts ASCO* 20, 2001, No 2507
73. Hoskins P, Swenerton K et al.: Carboplatin/Paclitaxel + Irrediation for Advanced or recurrent Endometrial Cancer. *Books of Abstracts ASCO* 20, 2001, No 820
74. Cancer Net: Cancer Information Service at 1-800-4-Cancer (1-800-420-6237). <http://cancer.net.nci.nih.gov>
75. Mundt A J, Waggoner S, et al.: Phase I Study of Concomitant Chemoradiotherapy with Vinorelbine and Paclitaxel in Patients with Advanced Pelvic Malignancies. *Book of Abstracts ASCO* 17, 1998, No 1424

informace

VÍCEČETNÉ MALIGNITY V DĚTSKÉM VĚKU A ADOLESCENCI

MULTIPLE MALIGNANCIES IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

VÍTOVÁ V.

oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Vícečetné malignity (VM) jsou onemocněním spíše vyššího věku. S možností jejich výskytu je však nutno počítat i v **dětství a časné dospělosti**. V tomto období se jejich struktura poněkud odlišuje od VM v dospělosti, poněvadž zde participují spíše nádory typické pro mladší věk. U přežívajících pacientů byl zjištěn *průměrný rizikový interval mezi zhoubnými nádory (ZN) delší než 5 let*, což prakticky znamená, že ve většině případů s efektem léčebná malignita v dětském věku může být následována jinou malignitou v různých obdobích dospělosti. Značná část autorů upozorňuje na významný vliv protinádorové chemo- a radioterapie na vznik následných malignit.

Sankila a kol. (9) provedli odhad rizika výskytu subsekventních malignit u 1 641 pacientů mladších 20 let s Hodgkinovou nemocí v 5 skandinávských zemích. U přežívajících pacientů zjistili vysoké relativní riziko následných ZN thyreoidy, sekundární leukémie, non Hodgkinova lymfomu, též ZN prsu v dospívání. V Minnesotě došli k téměř identickým závěrům a zjistili 66x vyšší incidenci následného ZN prsu ve srovnání s ostatní populací (1). *Italští autoři* (8) zdůrazňují nutnost spolupráce epidemiologů a klinických pracovníků při hodnocení výskytu VM a jejich etiologie. Zjistili, že riziko následných ZN bylo vyšší v souvislosti se zjištěním primárního nádoru v ranějším dětství a pokud byla jako první zjištěna leukémie. Většinu pacientů byla u prvního ZN aplikována chemoterapie a radioterapie. Do roku 1995 obsahoval německý registr dětských malignit 329 pacientů s VM. Nejčastější primární malignity byly: akutní lymfoblastická leukémie (28,6 %), ZN mozku (12,2 %), retinoblastom (8,8 %), nečastější následné: ZN mozku (20,1 %), akutní nelymfoblastická leukémie (13,1 %), osteosarkom (10,9 %), ZN thyreoidy (6,1 %). U 3 % případů vznikla následná malignita v rozpětí 10 let po prvním ZN (5). *Kuttesch a kol.* (6): zjistili při analýze souboru 266 přežívajících pacientů s primárním Ewingovým sarkomem podobné riziko rozvoje následné malignity jako po ostatních léčených dětských ZN - medián latence: 7,6 roku. *Johnson* uvádí kazuistiku raritního případu leiomyosarkomu tlustého střeva u 33 - letého muže, kterému byla před 30 lety ozařována oblast břicha pro Wilmsův tumor (4).

Leis a Fratin referují případ následného ZN thyreoidy a chond-

rosarkomu páteře u 34 - letého muže, u kterého byla před 24 roky aplikována radioterapie pro Hodgkinův lymfom. Oba nádory vznikly v poli radiace a nebyly detekovány dříve, než vznikla kvadruplegie (7). *Corpron a kol.* v Houstonu při retrospektivní studii souboru 172 přežívajících pacientů s VM (primární malignita - nejčastěji Hodgkinova nemoc, ZN mozku a retinoblastom - byla léčena v dětství) zjistili výskyt 11 případů následného maligního melanomu, z toho u 4 v radiacním poli (2). *Argentinskí autoři* referují zkušnosti s 8 případy sekundární akutní myeloidní leukémie v souvislosti s aplikací chemoterapie. Za nejvíce rizikovou považují aplikaci inhibitorů topoisomerázy II a alkylačních činidel. Doba latence se pohybovala v intervalu 2 - 55 měsíců (3). *Wolden a kol.* sledovali po dobu 1 - 32 let v souvislosti s protinádorovou léčbou Hodgkinovy nemoci 694 dětské pacienty. U 56 nemocných zjistili 59 následných malignit: 48 solidních ZN, 8 leukémií a 3 non Hodgkinové lymfomy (medián doby latence: u leukémie - 4,3 roky, u ZN plic - 18,4 roky). Uzavírají, že agresivní protinádorová léčba (radioterapie, alkylační činidla) je úspěšná, avšak pacient má signifikantně zvýšené riziko vzniku následné malignity (10).

Literatura

1. Bhatia S., Robinson L., Oberlin O. et al.: Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: follow - up of the Late Effects Study Group cohort (Meeting abstract). *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol.* 14: A1293 1995
2. Corpron C. A., Black C. T., Ross M. I. et al.: Melanoma as a second malignant neoplasm after childhood cancer. *Am-J-Surg.* 172 (5): 459-61, discussion 461-2 1996.
3. Felice M., Zubizarreta P., Alfaro E. et al.: Secondary acute myeloid leukemia in children. (Meeting abstract). *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol.* 15:A1085 1996
4. Johnson M. A., Gibbs D. H., Gouldman J. et al.: Leiomyosarcoma of the colon: a second malignant neoplasm after treatment for a Wilm's tumor. *Am-Surg.* 65(1): 6-10 1999
5. Kaatsch P., Michaelis J.: Second neoplasms after malignant diseases in childhood. *Klin-Padiatr.* 207(4):158-63 1995
6. Kuttesch J. F. Jr., Wexler L. H., Marcus R. B. et al.: Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose - dependency of secondary sarcomas. *J-Clin-Oncol.* 14(10):2818-25 1996
7. Leis A. A., Fratin J.: Chondrosarcoma of the spine and thyroid carcinoma following radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. *Neurology* 48(6): 1710-2 1997
8. Magnani C., Terracini B., Cordero - Di - Montezemolo L. et al.: Incidence of second primary malignancies after a malignant tumor in childhood: a population based survey in Piedmont (Italy). *Int-J-Cancer.* 67(1):6-10 1996
9. Sankila R., Garwicz S., Olsen J. H. et al.: Risk of subsequent malignant neoplasms among 1.641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population - based cohort study in the five Nordic countries. *J-Clin-Oncol.* 14(5):1442-6 1996
10. Wolden S. L., Lamborn K. R., Cleary S. F. et al.: Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J-Clin-Oncol.* 16 (2): 536-44 1998.

RADIOSENBILIZAČNÍ A RADIOPROTEKTIVNÍ LÁTKY V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ (SE ZAMĚŘENÍM NA AMIFOSTIN)

RADIOSENSITISERS AND RADIOPROTECTORS IN THERAPY OF MALIGNANT DISEASES (AMIFOSTINE)

BURKOŇ P., PETÝREK P.*, SPURNÝ V.

ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIČNÍ ONKOLOGIE, FN U SV. ANNY V BRNĚ
*ÚSTAV RADIOBIOLOGIE A IMUNOLOGIE VLA JEP, HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Účinná terapie pacientů s nádorovým onemocněním by měla zahrnovat maximální zničení maligních buněk za minimálního poškození buněk zdravých tkání. Radio- a chemoterapie jsou však často spojeny s řadou nežádoucích účinků. Snížení toxicity protinádorové terapie a zvýšení kvality života onkologických pacientů je dnes věnována značná pozornost. Vedlejší účinky spojené s léčbou mohou krátkodobě i dlouhodobě nepříznivě ovlivnit kvalitu života, mohou být příčinou snížení aplikované dávky či zkrácení celkové doby léčby i přežití pacienta. Proto se dnes dostávají do popředí našeho zájmu látky, které zmírňují či eliminují některé nežádoucí účinky naší léčby. Jednou z možností, jak snížit toxicitu, je podání radio- či chemoprotektivních látek. Cytoprotekce zdravých tkání látkami ze skupiny aminosulfidů je jedním z nejslibnějších směrů výzkumu i klinické praxe. Amifostin chrání zdravé tkáně před poškozením radio- či chemoterapií. Ve srovnání s pacienty léčenými pouze radioterapií bylo při aplikaci radioterapie spolu s amifostinem prokázáno signifikantně méně závažných akutních i pozdních nežádoucích účinků léčby. Tento článek popisuje současné znalosti farmakodynamiky a farmakokinetiky amifostinu a možnosti jeho využití v léčbě různých nádorů. Také jsou zařazeny základní informace o radioprotektivních a radiosenzibilizačních látkách. Vzdávající množství biochemických, preklinických a klinických zkušeností potvrzuje oprávněnost použití protektiv jako např. amifostinu ke zmírnění nežádoucích účinků radioterapie.

Klíčová slova: radioterapie, radiosenzibilizátory, radioprotektiva, radioprotekce, amifostin.

Summary: Effective therapy for patients with cancer should include maximal tumor cell killing with minimal injury to normal tissue. Radio- and chemotherapy for treatment of malignancies are often associated with significant toxicity. Much effort is being made to reduce the toxicity of treatment in order to improve the quality of life of cancer patients. Because toxicities associated with radio- and chemotherapy can adversely affect short- and long-term patient quality of life, they can limit the dose and duration of treatment, and may be life-threatening, specific agents designed to ameliorate or eliminate certain radio- and chemotherapy toxicities have been developed. One approach to reduce the toxicity is the concomitant treatment with radio- and chemoprotective agents. Cytoprotection of healthy tissue by thiol group donors is one of the most promising lines of research and clinical practice. Amifostine protects normal tissues from the damaging effects of irradiation and chemotherapy. Amifostine treated patients showed less acute radiation toxicity and significantly less severe delayed radiation toxicity in normal tissue compared with that in patients receiving radiation therapy alone. This paper presents current knowledge about amifostine pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in therapy of various malignant diseases. Basic knowledge about the effects of radioprotectors and radiosensitizers on radiotherapy is described in this article. The increasing body of biochemical, preclinical, and clinical data could justify the use of protectors such as amifostine with radiotherapy to provide improved therapeutic efficacy and quality of life for the patient.

Key words: radiotherapy, radiosensitizers, radioprotectors, radioprotection, amifostine

ÚVOD

Radioterapie patří k základním léčebným modalitám, které se používají v terapii nádorových onemocnění. Její význam byl v posledních letech výrazně posílen technickým pokrokem, který zavedením moderních zdrojů záření umožnil dosáhnout lepších terapeutických výsledků.

Obecným záměrem radioterapie je dodat do cílového objemu takovou dávku ionizujícího záření, která je schopna eradikovat nádorové buňky. Velikost této dávky je limitována tolerancí okolních orgánů a tkání na ionizující záření. Paprsky ionizujícího záření nejsou schopny vyhnout se zdravým tkáním a dochází tak k jejich poškození. Proto je dalším požadavkem na léčbu ionizujícím zářením ochrana zdravých tkání v ozářeném objemu. (28)

Obvyklým způsobem jak snížit nežádoucí účinky radioterapie je jednak omezení ozáření zdravých tkání tumoricidní dávkou (tzn. snížením celkové dávky), jednak pozastavení a odložení jednotlivých sérií radioterapie, aby se dopřál postiženým tkáním čas k reparaci. U chemoterapie nádorových onemocnění je tomu obdobně - omezení toxických příznaků spočívá především ve snížení dávek a v prodloužení celkové doby aplikace. Oba tyto přístupy mají za následek snížení účinku léčby na nádorovou tkáň.

Současný trend léčby nádorových onemocnění navíc zdůrazňuje intenzifikaci léčby řady nádorů na základě zjištění, že je tak možno dosáhnout lepší lokoregionální kontroly a prodloužit dobu přežívání pacientů. Ať je aplikována radioterapie nebo radiochemoterapie, vždy je nutné minimalizovat výskyt akutních nežádoucích účinků, které by mohly vést k nutnosti snížit dávku nebo způsobit zpoždění v aplikaci a ovlivnit tak intenzitu léčby. Dostatečné omezení pozdních nežádoucích účinků ozáření zmírňuje poškození funkcí ozářených orgánů a zlepšuje tak kvalitu života pacienta. Při dobré dlouhodobé prognóze pacientů s řadou nádorů je patrná enormní potřeba minimalizace pozdních následků.

Základním cílem radioterapie je tedy ozáření nádoru tumoricidní dávkou za minimálního poškození okolních tkání ionizujícím zářením.

V dnešní době chráníme zdravé tkáně v okolí nádorového ložiska především přesným plánováním ozáření cílového objemu pomocí simulátoru a počítačové techniky (CT, 3D plánování). Samozřejmostí je též použití moderních ozařovacích přístrojů (lineární urychlovač, radiokobalt). Nezbytnou součástí je i fungující systém zajištění kvality radioterapie a jeho dozorování všemi pracovníky. (28)

Do budoucna se otevírá celá škála možností, kterými se k tomu cíli můžeme ještě více přiblížit:

- 1) Jednou z nich je využití moderních technik ozáření, jako je např. konformní radioterapie (při trojrozměrném plánování léčby umožní cílenější ozáření nádoru), stereotaktické ozáření nebo použití záření s vysokým LET (znamená „hustší“ ionizaci a excitaci podél dráhy urychlené částice záření).
- 2) Další možností je potenciace záření fyzikálními vlivy, např. využití hypertermie nebo hyperbaroxie, které zvyšují účinek záření na hypoxické buňky.
- 3) Samostatnou kapitolou je možnost použití farmakologických látek, radioprotektiv nebo radiosenzibilizujících látek, které cíleně chrání před ozářením zdravé buňky, respektive zvyšují radiosenzitivitu nádorových buněk.
- 4) Léčebnou účinnost lze posílit též vhodnou kombinací radioterapie s ostatními metodami protinádorové léčby, např. použitím radiochemoterapie. (10)

RADIOSENZIBILIZACE

Ve většině případů, kdy se radioterapie aplikuje jako kurativní léčba, je výše radiační dávky limitována mírou tolerance tkání, které se nacházejí v radiačním poli. Aby se zlepšil terapeutický index radioterapie, byly zkoušeny dva základní přístupy:

- 1) použití radiosenzibilizujících látek
- 2) použití radioprotektivních látek

Účinná radiosenzibilizační látka musí selektivně zvyšovat senzitivitu tumorózních buněk, přičemž radiosenzitivita ostatních buněk zůstává nedotčena. V praxi se ukázalo, že tato cesta je méně přínosná díky vnitřní přirozené radiosenzitivitě většiny normálních tkání. Radioprotektiva se ukázala být slibnějšími látkami. Efektivní radioprotektivum musí chránit normální tkáň před účinky záření, přičemž vlastní buňky nádoru musí zůstat nechráněny.

Radiosenzibilizátory, ve vlastním slova smyslu, jsou látky, které nemají samostatný účinek na buňku, ale ve spojení s ozářením zvyšují jeho biologický efekt.

Elektronafinní látky

Při ozáření maligních nádorů významně rozhoduje o výsledku léčby ionizujícím zářením s nízkým LET radiorezistence hypoxických buněk. Hypoxické buňky jsou také nejpravděpodobnějším důvodem recidivy nádoru, protože dávka ionizujícího záření potřebná k jejich zničení často přesahuje toleranci normální zdravé tkáně, i když se během frakcionované radioterapie objevují biologické pochody reoxygenace. (27,32)

Jednou ze základních skupin látek, které mají schopnost zvýšit účinnost radioterapie na hypoxické buňky a jsou relativně netoxické pro lidský organismus, jsou nitroimidazoly. (10, 27, 32)

V 60. letech bylo prokázáno, že tyto látky mohou nahradit účinek kyslíku ve tkáních během ozáření akumulací volných radikálů. Proto jsou označovány jako látky elektronafinní. Kyslík se na rozdíl od těchto látek spotřebuje metabolismem nádorových buněk ležících v blízkosti kapilár a na vzdálenější buňky se ho již nedostává. Elektronafinní látky, které jsou jen málo metabolizovány, difundují dále a rovnoměrně se rozloží v nádorové tkáni. (27,32)

Nevýhodou aplikace elektronafinních látek jsou gastrointestinální potíže (nauzea, zvracení), hepatotoxicita, neurotoxicita, příznaky polyneuropatie sensorických vláken většinou v podobě tlaku – příznak „těsných rukavic a punčoch“, křečovitě stavy, zvláště dolních končetin aj. (27,32)

Do této skupiny látek patří – metronidazol (Entizol), misonidazol, etanidazol a nimorazol, který má mírnější vedlejší účinky než předchozí látky. (10,27,32)

S imidazoly byla provedena řada studií. Například, jak uvádí Perez (20), dvojité slepá randomizovaná studie měla prokázat

Tabulka č. 1: Incidence akutní a pozdní xerostomie (23)

	RT + amifostin	Pouze RT
Akutní xerostomie (≥ grade 2)		
Počet pacientů	51%	78%
Počátek příznaků	45 dní	30 dní
Průměrná kumulativní dávka	60 Gy	42 Gy
Pozdní xerostomie		
Stupeň 0	16%	11%
Stupeň 1	49%	32%
Stupeň 2 a více	34%	57%

Tabulka č. 2: Zhodnocení léčby po 18 měsících (23)

Výsledek léčby po 18 měsících	RT + amifostin	Pouze RT
Hodnota lokoregionální kontroly	61%	64%
Hodnota přežívání bez příznaků choroby	63%	63%
Celková doba přežívání	81%	73%

pozitivní efekt misonidazolu při ozáření nádorů hlavy a krku. Nebylo však dosaženo signifikantně vyšší lokální kontroly nádorů než ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podobných výsledků dosáhly studie s pokročilým nádorem plic, nádorem děložního čípku či jaterními metastázemi. Lepších výsledků bylo dosaženo ve studii s nimorazolem při léčbě nádorů hlavy a krku (opět uvedená studie). Bylo zjištěno signifikantní zvýšení lokální kontroly nádorů v imidazolové skupině oproti skupině léčené jen zářením (52% oproti 33% za 4 roky).

Z nových preparátů se zkouší tirapazamin, který patří mezi biologicky modifikované cytotoxiny. Tyto látky jsou enzymaticky aktivovány v buňkách na látky cytotoxické, které selektivně ničí hypoxické buňky. Tirapazamin je předmětem dalších výzkumů. (20)

Mezi radiosenzibilizátory řadíme i některá cytostatika

Blokátory reparačních pochodů po ozáření

Aktinomycin D představuje cytostatikum ze skupiny antibiotik, které potlačuje reparační pochody po ozáření. Při jeho kombinaci s ozářením je nutné redukovat dávku ozáření. Působí radiopotenciačně již při nízkých dávkách, které ještě nepůsobí cytostaticky. Podobně účinkuje také Adriamycin. (10,27)

Synchronizátory

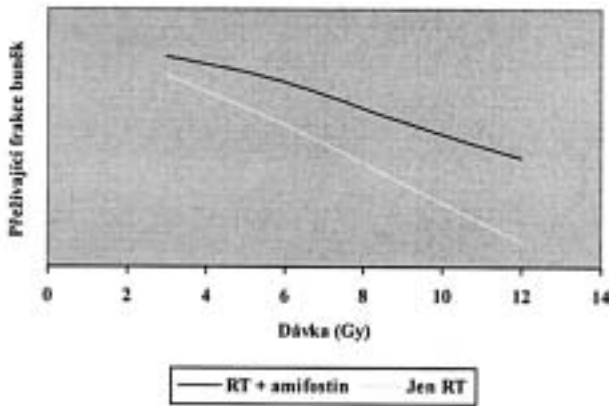
Nádorové buňky jsou asynchronní buněčná populace, tzn. že se nacházejí v různých fázích buněčného cyklu. Podaří-li se soustředit nádorové buňky v radiosenzitivní fázi a nádor v té době ozářit, je účinek záření vyšší.

Takové synchronizace se dá dosáhnout použitím některých cytostatik, např. 5-fluorouracilu (5-FU). Působením 5-FU dochází k reverzibilnímu potlačení vestavby thymidinu do DNA buňky, čímž je porušena její syntéza a buňky se hromadí na počátku S fáze. Po ukončení tohoto bloku pokračují buňky v cyklu a za určitou dobu se dostanou na přechod G₂ a M fáze, tedy do fáze radiosenzitivní. Ozáříme-li nádor v tuto dobu, je vyšší pravděpodobnost cíleného zásahu. (27,32)

Radiomimetika

Některá protinádorová antibiotika polypeptidové povahy (např. bleomycin) působí zlomy v jednom, popřípadě v obou řetězcích DNA. Rozštěpují tedy molekulu DNA. Protože působí stejným mechanismem jako ionizující záření, a navíc ve stejných fázích buněčného cyklu, označují se jako radiomimetika. Při vyšších dávkách bleomycinu v kombinaci se zářením se zvyšuje počet těchto zlomů a tím je větší pravděpodobnost dvojitých (ireparabilních) zlomů. Tento účinek je zprostředkovan kyslíkovými radikály, které vznikají z komplexu bleo-

Aplikace amifostinu 30 minut před ozářením



mycinu se železem jako výsledek mnohastupňové reakce. Význam pro posílení protinádorového účinku má i současná inhibice ligáz, které by mohly defekty vzniklé v molekule DNA opravit. (10,27,32)

RADIOPROTEKCE

Již téměř 50 let jsou známy radioprotektivní účinky některých chemických látek. Zkoumají se v zájmu ochrany zdravých tkání pacientů, kteří pro onkologické onemocnění podstupují intenzivní protinádorovou léčbu. Také je nutná individuální ochrana osob před účinky ionizujícího záření při odstraňování následků havárií jaderných zařízení či v průběhu jaderného válečného konfliktu. I další pronikání člověka do vesmíru je nutně spojeno s rozvojem radioprotektivních opatření. (14)

Dělení radioprotektiv

Z praktického hlediska je vhodné rozdělit radioprotektivní látky podle délky jejich účinku na látky s krátkodobým a dlouhodobým účinkem:

1. Radioprotektivní látky s krátkodobým účinkem jsou určeny k jednorázové ochraně před akutním zevním ozářením. Krátkodobým účinkem myslíme řádově minuty až hodiny. Tyto látky nebo jejich kombinace je možno aplikovat téměř jedinci opakovaně. Použití těchto prostředků připadá v úvahu před každým radioterapeutickým lokálním ozářením, event. před vstupem do radioaktivního prostředí.
2. Radioprotektiva s dlouhodobým účinkem jsou určena k navození déle trvající radiorezistence organismu. Nástup ochranné účinnosti zpravidla vyžaduje prodloužení intervalu mezi podáním takové látky a ozářením přibližně na 24 hodin. Někdy je nutné opakované podání. Praktická aplikace je možná u profesionálních pracovníků s ionizujícím zářením nebo u kosmonautů při dlouhodobých kosmických letech.

Protože nositeli krátkodobých účinků jsou z velké většiny látky chemické povahy, hovoříme také o chemické radioprotekci, zatímco dlouhodobé ochranné účinky vznikají po podání látek biologického původu, proto hovoříme o radioprotekci biologické. (14)

Chemická radioprotektiva:

Současně chemické radioprotektivní látky rozdělujeme do dvou základních skupin:

- radioprotektiva obsahující síru a
- deriváty indolylalkylaminů. (14)

Radioprotektiv obsahujících síru je celá řada. Mezi nejvýznamnější z hlediska radioprotektivních účinků řadíme:

- CYSTAMIN a CYSTEAMIN (aminothioly, účinky objeveny v r. 1951)

- AMINOETYLIZOTIOURONIUM (AET, derivát thiomocoviny, z r.1955)
- AMIFOSTIN (WR-2721) a CYSTAFOS (deriváty kyseliny thiofosforečné, 1969)
- CITRIFOS a ADETURON (sloučeniny cysteaminu a AET s adenosintrifosfátem, 1981)
- MERKAPTOPROPIONYLGLYCIN (MPG, 1980).

Mezi deriváty indolylalkylaminů patří:

- SEROTONIN a MEXAMIN (přirozeně se vyskytující látky, jejich radioprotektivní účinek byl popsán v letech 1962 a 1963).

Základním rozdílem mezi těmito skupinami látek není jen jejich chemická struktura, ale také mechanismus účinku. Radioprotektivní účinek látek obsahujících síru probíhá především vychytáváním kyslíkových radikálů vznikajících při ozářením (podrobně viz dále účinky amifostinu). Deriváty indolylalkylaminů na druhé straně zvyšují radiorezistenci tkání hlavně rozvojem hypoxie, která vzniká jejich vasokonstrikčním farmakologickým účinkem. (14)

Biologická radioprotektiva:

Celá řada netoxických biologických látek může dlouhodobě zvyšovat odolnost organismů proti ozářením. Jsou to látky, které zvyšují celkovou odolnost organismu, rezistenci vůči infekci nebo stimulují krvevornou aktivitu.

Určitou radioprotektivní účinnost při podání pokusným zvířatům (zejména myším a krysám) před ozářením měly (14):

- endotoxiny a polysacharidy izolované z bakterií kmenů *Salmonella typhi*, *paratyphi* či *Proteus vulgaris*
- vitamín C, kyselina nikotinová, kyselina panthotenová a vitamín E
- rostlinné extrakty, například z ženšenu, z pohanky
- antibiotika, například streptomycin
- pohlavní hormony (zejména estradiol)
- mléko podané intraperitoneálně
- parenterálně podaná citrátová krev
- heparin, reserpin a insulin aj.

Tyto biologické radioprotektivní látky mají řadu společných vlastností. Je nutná jejich aplikace zpravidla jeden den, ale i více dní před radioterapií, protože při podání bezprostředně před ozářením nejsou účinné. Ochranná radioprotektivní účinnost těchto látek je proti chemickým radioprotektivům podstatně nižší. U většiny z nich je pozorován stimulační efekt na krvevornou aktivitu, který je považován za podstatu ochranného účinku těchto látek. (14)

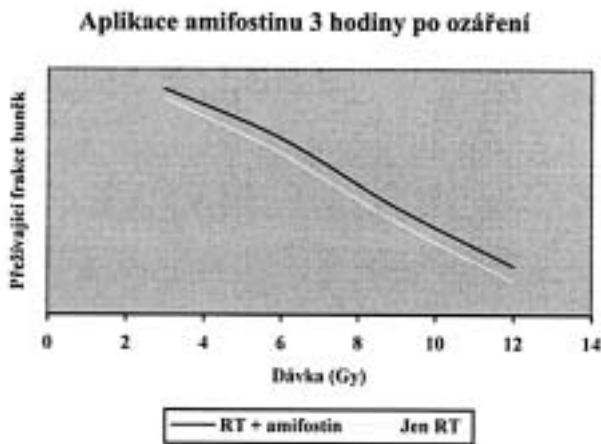
Ideální radioprotekce

Snahou klinických lékařů je používat radioprotektivní látky s minimálními nežádoucími účinky a maximálním efektem. „Ideální“ radioprotektivní látka by měla mít tyto základní vlastnosti:

- možnost podávání cytoprotektiva před nebo současně s vlastní léčbou
- cytoprotektivní účinek je selektivní pouze vůči zdravým buňkám
- cytoprotektivní účinek brání vzniku toxického poškození při radioterapii, chemoterapii, nebo snižuje míru takového poškození
- cytoprotektivní látka nesnižuje protinádorový účinek léčby
- cytoprotektivní látka samotná je dobře tolerována a vykazuje minimální míru toxicity

Pouze amifostin zatím nejlépe vyhovuje všem výše uvedeným charakteristikám ideální cytoprotektivní látky. Preklinické a klinické studie prokázaly, že amifostin je vysoce selektivní k normálním tkáním a může tak omezit jak toxické účinky radioterapie, tak cytotoxické chemoterapie. Proto je v současné době považován za globální standard pro srovnávací studie, při dalším vývoji cytoprotektiv. (6)

Obrázek č. 2: Pokles přežívající frakce buněk při aplikaci amifostinu 30 minut po ozáření (6, 7, 25)



AMIFOSTIN

Amifostin (Ethyol, WR-2721) je jednoduchý aminothioliol, který je produktem vývojového programu zahájeného v roce 1959 ve „Walter Reed Institute of Research“ armády Spojených států. Výzkum byl zaměřen na syntézu a testování látek určených k protekci pracujících s ionizujícím zářením. V rámci tohoto programu bylo v letech 1959 až 1965 syntetizováno a testováno na 4000 látek. (21)

Využití aminothioliolových sloučenin jako radioprotektivních látek popsal Patt a spol. již v roce 1949 (19). Cystein podaný myším před letálním rentgenovým ozářením zabránil postradiačnímu úhynutí velkého počtu zvířat.

V dalších pokusech se zjistilo, že amifostin může selektivně chránit normální buňky, kdežto buňky maligního nádoru ponechává vystavené účinkům radiace a cytotoxicity alkylačních preparátů. Toto podnítilo intenzivní výzkum, který měl zjistit, zda se amifostin hodí jako cytoprotektivní preparát chránící zdravé tkáně před vedlejšími toxickými účinky spojenými s radioterapií a chemoterapií. Završením těchto pokusů bylo jeho uvedení na trh jako léčiva k potlačení nefrotoxických účinků a neutropenie při terapii cisplatinou.

Dále následovaly a stále pokračují studie ověřující jeho protektivní účinky před nežádoucími účinky radioterapie a chemoterapie v nejrůznějších klinických indikacích. (9, 29, 31)

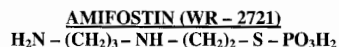
Mechanismus účinku amifostinu

Amifostin inaktivuje prostřednictvím své SH-skupiny volné kyslíkové radikály, které vznikají v buňce působením ionizujícího záření nebo cytostatik. Navíc v poškozených tkáních usnadňuje reparaci poškozené DNA.

Struktura amifostinu a jeho metabolismus

Jak ukazuje schéma, amifostin je prekurzor (prolék), který je inaktivní až do okamžiku, kdy je v cílové tkáni defosforylován alkalickou fosfatázou. Tím vzniká metabolit WR-1065. Tato sloučenina s volnou SH skupinou je dále přeměněna intracelulárními redoxními (oxidačně redukčními) reakcemi na disulfidickou (SS) sloučeninu WR-33278, která má podobnou strukturu a funkci jako některé polyaminy, např. spermin.

Cytoprotektivní účinek amifostinu je dán především intracelulární koncentrací aktivního metabolitu WR-1065. Amifostin sám prakticky nevstupuje do buněk, především díky koncové části své molekuly, která je tvořena kyselou fosfathioliolovou skupinou. Při enzymatické aktivaci dochází pomocí alkalické fosfatázy k defosforylaci v oblasti této skupiny. Vzniklý defosforylovaný thiol WR-1065 již snadno pomocí pasivní difúze proniká do buněk. (3, 6, 17, 25)



+

ALKALICKÁ FOSFATÁZA

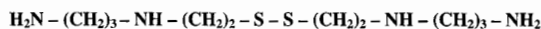
↓

WR - 1065



redukce ↑ oxidace ↓

WR - 33278



Je to právě potřeba enzymatické aktivace, která odpovídá za specifitu cytoprotektivního účinku amifostinu. Alkalická fosfatáza je, jako membránově vázaný enzym, přítomná ve vysoké koncentraci ve zdravých tkáních, především v endotelu krevních kapilár. Rovněž pH zdravých buněk a tkání je z hlediska optimální aktivity alkalické fosfatázy příznivé. Naopak nízká vaskularizace, hypoxie a nižší pH v nádorových tkáních neumožňují dostatečnou přeměnu amifostinu na jeho aktivní metabolity a jejich následný vstup do nádorových buněk. Tímto způsobem je zajištěn selektivní protektivní účinek pro zdravé a nikoliv pro buňky nádorové. (3,6,25)

Účinek obou metabolitů

Radioprotektivní účinky mají obě sloučeniny, WR-1065 i WR-33278, mechanismus jejich působení je však odlišný. Zatímco význam WR-1065 spočívá především v jeho cytoprotektivním účinku, který se uplatňuje pouze v době, kdy jsou buňky vystaveny ionizačnímu záření nebo cytotoxickým látkám, je WR-33278 naproti tomu aktivní ještě několik hodin po ozáření a zdá se, že omezuje radiací vyvolané mutace podobným mechanismem jako polyaminy. (25,26)

Účinek WR - 1065

Vlastní radioprotektivní účinek WR-1065 spočívá v tom, že je donátorem vodíkového iontu (H^+) z koncové sulfhydrylové skupiny (SH^-), který inaktivuje reaktivní skupiny molekul cytotatika anebo přítomné volné radikály vznikající v buňce působením ionizujícího záření nebo cytostatik (především alkylačních látek, platinových derivátů či antacyklinů).

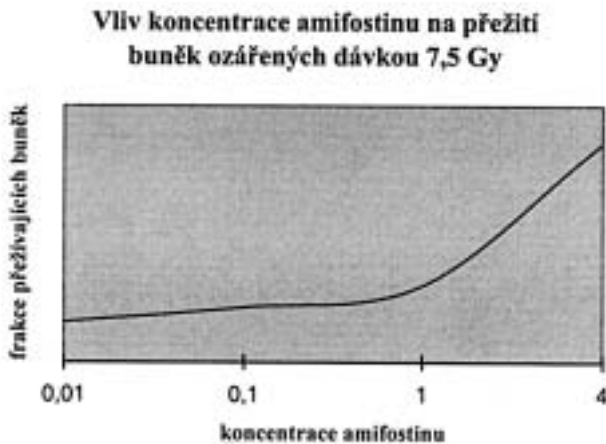
Vzhledem k tomu, že kyslíkové radikály jsou zahrnuty v procesech buněčného stárnutí, buněčné transformace, mutagenese a karcinogeneze, lze očekávat, že látky mající schopnost je inaktivovat – lapat - hrají významnou roli v buněčné cytoprotekci. Protože biologický poločas volných radikálů je extrémně krátký (méně než 10-5 s) lze cytoprotektivní účinek očekávat pouze v případě, že lapač kyslíkových radikálů, v našem případě WR - 1065 je přítomen již při zahájení ozařování. (6,7,25)

Tato zjištění poukazují na důležitost správného načasování podání amifostinu. Jak ukazují obrázky č. 1 a č. 2, je-li amifostin podán 30 minut před ozářením, zajistí ozařovaným buňkám radioprotekci (zvýšení frakce přežívajících buněk po ozáření), je-li však podán v intervalu 3 hodin po ozáření, cytoprotektivní efekt se ztrácí. (6,7,25)

Význam koncentrace WR - 1065 z hlediska cytoprotektivního účinku amifostinu ukazují obrázek č.3. Porovnáme-li poměr frakcí buněk přežívajících dávku záření 7,5 Gy vidíme, že nižší koncentrace WR - 1065 poskytují jen minimální cytoprotekci, zatímco při vyšších koncentracích roste cytoprotektivní účinek násobně v závislosti na koncentraci. (6,7,25)

WR-1065 prostřednictvím volné sulfhydrylové skupiny (SH) také působí v místech poškození DNA, kdy usnadňuje rychlou neenzymatickou reparaci poškození. Specifický transportní protein zajišťuje cílený transport WR - 1065 na ta důležitá místa v jaderném chromatinu, která jsou rozhodující pro udržení integrity DNA a která je proto důležité chránit před účinkem

Obrázek č. 3: Vliv koncentrace amifostinu na přežití buněk ozářených dávkou 7,5 Gy (6, 7, 25)



kyslíkových radikálů. (6,8) Indukce antioxidačních procesů vyvolává intracelulární hypoxii, která významně snižuje účinek záření na buňky. (6)

Mechanismy radioprotekce WR – 1065 tedy zahrnují:

- zachycení volných radikálů.
- dodání atomu vodíku zlepšuje přímou chemickou reparaci v místech poškození DNA
- indukce antioxidačních procesů vyvolává intracelulární hypoxii.(21)

Účinek WR - 33278

V případě amifostinu byl za jediný aktivní metabolit považován právě popsaný WR – 1065, zatímco WR–33278 byl považován za nefunkční. Jak přibývá poznatků o významu poly-aminů pro mnohé intracelulární pochody, roste i zájem o možný význam disulfidů v těchto procesech. Zájem vychází z nápadné podoby polyaminů (například sperminu) a disulfidů, vznikajících při přeměně amifostinu (WR – 33278). (4,6)

WR–33278 se akumuluje především v jádře, kde se váže na nukleární proteiny a DNA a pravděpodobně se účastní řady intracelulárních pochodů, které mají vliv na stabilizaci chromatinu, syntézu DNA, aktivitu kinázových enzymů, expresi genů a tvorbu terciální a kvartérní struktury proteinů. Tedy na procesy, které ovlivňují mutagenézi. (4,6)

Jsou-li buňky vystaveny účinku neutronového záření, frekvence mutací vzroste zhruba o dva řády. Přidání amifostinu dokáže frekvenci snížit přibližně v rozsahu jednoho řádu. Přitom se antimutagenní účinek významně neliší s ohledem na dobu, frekvenci či dávku podaného amifostinu. (4,6)

Shrnutí

Amifostin má mnoho vlastností požadovaných po ideálním radioprotektivu:

- je podáván v inaktivní formě, která jen pomalu proniká do intracelulárního prostoru;
- jeho aktivace alkalickou fosfatázou, která je přítomná ve vysokých koncentracích v kapilárah a na povrchu normálních, netumorných buněk, probíhá extracelulárně;
- po aktivaci se účinná forma dostává do nitra buněk rychle pasivní difúzí;
- poskytuje ochranu jak přímo během působení cytotoxické noxy, tak proti jejím pozdním následkům. (21,22)

Farmakokinetika amifostinu

Amifostin rozpuštěný ve vodě a podaný parenterálně se vstřebává velmi rychle. Již za 5 minut po jeho intraperitoneálním, nitrovalovém či podkožním podání byl prokázán na myších modelech nepochybný ochranný efekt před smrtícími účinky dávek celotělového gama ozáření. (14)

Studie prokázaly, že amifostin je rychle eliminován z plazmy nejspíše díky jeho rychlé konverzi na WR – 1065. Zdá se však, že eliminace je při aplikaci vyšších dávek saturačně omezená. Ve srovnání s krátkým poločasem amifostinu v séru (méně než 5 minut) je průměrný poločas volné thiolové formy (WR – 1065) asi 7 hodin a disulfidové formy (WR – 33278) asi 10 hodin. Poměrně nízké stopy amifostinu a jeho metabolitů jsou nalézány v moči, i když konečný osud většiny dávky je dosud nejasný. (12,13,24)

Rychlost vstřebávání a nástup účinku je důležitý faktor z hlediska praktického použití. V řadě studií, které ve své práci popisuje Kuna (14), byla zkoumána rychlost vstřebávání a tkáňová distribuce označeného S³⁵-amifostinu. Bylo prokázáno, že po i.m. aplikaci je ochranné účinnosti dosaženo během 15 až 30 minut, zatímco po p.o. podání je nástup účinku za podstatně delší dobu a stupeň poskytované ochrany je nižší. K dosažení srovnatelného účinku je pro p.o. podání nutné zvýšit dávku přibližně třikrát.

Vstup amifostinu do různých tkání je odlišný; při sledování označeného S³⁵-amifostinu bylo největší nahromadění jeho aktivity zjištěno v kostní dřeni, slinných žlázách, střevní sliznici, játrech a v kůži, což koreluje s radioprotekcí v těchto tkáních. U těchto tkání se koncentrace látky zvyšuje po aplikaci rychle. Pomalé zvyšování koncentrace bylo zaznamenáno v srdci. Nízká akumulace byla stanovena v kosterním svalu, periferní krvi a prakticky žádná aktivita nebyla zaznamenána v mozku.

Vedlejší účinky amifostinu

Ke zjištění bezpečnosti a účinnosti amifostinu při použití u pacientů procházejících radioterapií bylo provedeno několik studií fáze I a II, které prokázaly, že amifostin je bezpečný a účinný v dávkách mezi 100 mg a 910 mg/m². Počáteční studii prováděla RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, (11)). Uvedla, že amifostin může být bezpečně aplikován v 15-ti minutové intravenózní infuzi v dávce 340 mg/m² před zahájením frakcionované radioterapie prováděné 4 dny v týdnu po 5 následujících týdnu a v dávce 900 mg/m² dvakrát týdně před ozáření poloviny těla.

Při podání amifostinu v dávkách nižších než 250 mg/m² se neobjevily žádné nepříznivé účinky. Rovněž nebyla popsána pozdní orgánová toxicita při aplikaci dávek od 50 mg do 1330 mg/m² a nedošlo k žádnému úmrtí ve vztahu k léčebnému použití amifostinu.(16,23)

Při aplikaci dávek vyšších než 250 mg/m² popsali Turrisi aj.(30) nepříznivé účinky jako jsou zvracení, hypotenze, spavost a kýchání u 201 pacientů, kteří obdrželi jednu dávku látky. Při opakované aplikaci amifostinu v dávkách 100 až 450 mg/m² během 5 minut, 15 - 30 minut před frakcionovanou radioterapií po dobu 3 - 6 týdnů, bylo zjištěno, že jako ve studii s jednorázovou aplikací, zvracení (33%), hypotenze (31%), somnolence (13%) a kýchání (17%) jsou nejčastější společné nepříznivé účinky po aplikaci amifostinu.

Jiné, méně významné společné účinky spojené s aplikací amifostinu v těchto studiích zahrnovaly pocit chuti kovu, zčervenání v obličeji, které se obvykle objevuje při ukončení infuze, idiosynkratické reakce zahrnující horečku a vyrážku, ochablost, škytavku a pocit chladu. (21)

K poznání příčiny hypotenze účinku amifostinu přispěli Yuhas a spol. (31), když zjistili, že za jednu hodinu po i.p. podání dávek 100 – 600 mg/kg amifostinu myším, dochází k nahromadění asi 20% krevního objemu ve slezině následkem mohutné vasodilatace se současným omezením krevního zásobení zbylých tkání.

Při aplikaci amifostinu je tedy nutné počítat s rozvojem nechutenství, popřípadě zvracení. U většiny pacientů účinkuje při jejich zvládnutí podání standardních antiemetik. Osvědčila se i.v. aplikace kortikoidů či setronů 1 hodinu před vlastní aplikací. Pokud bychom antiemetikum podali perorálně, je nutné jeho podání minimálně 3 hodiny před aplikací amifostinu.(6,23)

Pokles krevního tlaku v průběhu nebo bezprostředně po ukončení infuze amifostinu bývá přechodný a obvykle se upravuje do pěti minut po přerušení nebo ukončení infuze. Jako prevence vzniku hypotenze se doporučuje dostatečná hydratace pacienta. Pacient by měl být v průběhu aplikace uložen na lůžku a po jejím ukončení zůstat v této poloze nebo vsedě zhruba dalších 5 minut. Systolický krevní tlak by měl být monitorován v intervalu pěti minut. Pokud dochází k poklesu systolického tlaku o více než 20 mm Hg, je nutno infuzi přerušit a vyčkat úpravy na původní hodnoty. Pokud se tak nestane, je nutné aplikaci ukončit a při dalším podávání snížit dávku amifostinu o 20%. (6,23)

Častým nežádoucím účinkem je pokles hladiny sérového kalcia. Proto by každý pacient před podáním amifostinu měl mít stanovenou výchozí hladinu kalcia. Mimořádnou pozornost je nutné věnovat pacientům s již existující hypokalcémií jakéhokoliv původu. (5,6,23)

Protektivní účinky amifostinu a jeho klinické využití v praxi

Amifostin je účinné radioprotektivum s preferencí pro normální tkáň, především slinné žlázy, sliznice a kostní dřeň, které zabraňuje toxickým účinkům vyvolaným radio- nebo chemoterapií. Protože amifostin selektivně chrání normální buňky, kdežto tumorózní ne, dochází při jeho aplikaci v průběhu terapie k plné expozici nádoru účinkům záření či chemoterapie. Účinnost amifostinu při ochraně normálních tkání před radiačním poškozením při radioterapii byla sledována v řadě studií. Mezi nejrozsáhlejší patří práce s aplikací amifostinu při léčbě nádorů hlavy a krku. (22)

Nádory hlavy a krku

První práce, které zkoumaly účinnost amifostinu ve smyslu jeho potenciálu omezit výskyt xerostomie u pacientů po ozáření hlavy a krku, byly provedeny v Japonsku v 80. letech (18). U pacientů, kteří obdrželi dávku nad 30 Gy, měl amifostin v dávce 100 mg výrazný vliv na zachování funkcí slinných žláz po 6 a více měsíců následujících po ozáření.

Tyto výsledky podnítily zahájení studií fáze II v USA (16) s dávkováním 100–200 mg/m² v šestiminutové i.v. infuzi před zahájením frakcionované radioterapie (1,8–2,0 Gy denně, 5 dní v týdnu, po 6 až 7 týdnů). Funkce parotických žláz byla posuzována podle scintigrafie prováděné ^{99m}Tc – technecianem. Přestože byly aplikovány dávky nad 45 Gy, funkce se vrátila po 18 měsících na asi 54 % původních hodnot.

Rozsáhlá, randomizovaná studie fáze III sledující cytoprotektivní účinnost amifostinu u 315 pacientů s karcinomem hlavy a krku byla dokončena v roce 1999 Sauerem a spol. (23). Pacienti byli randomizováni před radioterapií (1,8 až 2 Gy denní frakce, celková dávka 50 až 70 Gy), buď s nebo bez kombinace s amifostinem, který byl aplikován v dávce 200 mg/m² během třeminutové infuze před každým ozářením.

Primárním úkolem této studie bylo rozhodnutí, zda amifostin může snížit incidenci akutní a pozdní xerostomie (> stupeň 2) a akutní mukozitidy (stupeň 3 nebo 4), aniž by došlo ke snížení antitumorózní účinnosti radioterapie.

Akutní (do 90 dní) a pozdní (90 dní až 2 roky) nežádoucí účinky terapie byly klasifikovány ošetřujícím lékařem podle kritérií postradiační morbidity používaných RTOG, symptomy související s xerostomií byly posuzovány na základě dotazníku. Zachování funkce slinných žláz bylo hodnoceno objektivně podle přímého měření objemu vytvářených slin (bez i se stimulací). Ve studii byla tak posuzována xerostomie na podkladě lékařských vyšetření, pacientova subjektivního hodnocení i objektivního měření. Léčebný efekt byl hodnocen podle dosaženého stupně lokoregionální kontroly tumoru, času bez přítomnosti choroby a celkové doby přežívání.

Průměrný věk pacientů byl 56 let, většina měla primární tumory stupně T2–T4 lokalizovaných v orofaryngu, ústní dutině a v laryngu s postižením lymfatických uzlin. Pacienti zařazení do studie měli > 75% objemu parotických žláz v radiačním

poli, Karnofského index > 60, bez přítomnosti metastáz, adekvátní hematologické, renální a hepatální funkce.

Incidence akutní xerostomie (> stupeň 2), jak ukazuje tabulka č.1, byla podstatně nižší u pacientů, kteří dostávali amifostin (51% oproti 78%) a průměrná doba, než se objevily příznaky stupně 2, byla signifikantně delší u téže skupiny (45 dnů oproti 30 dnům). Pacienti, kteří dostávali amifostin tolerovali podstatně vyšší kumulativní dávky ozáření (v průměru 60 oproti 42 Gy) do nástupu xerostomie stupně 2. Incidence pozdní xerostomie za rok po léčbě byla signifikantně nižší u pacientů, kterým byl podáván amifostin (34% oproti 57%).

Incidence pozdní xerostomie, viz též tabulka č.1, souhlasila s analýzou produkce slin po 1 roce, která potvrdila, že signifikantně větší část pacientů ve skupině radioterapie s amifostinem byla schopna bez stimulace vytvořit dostatečný objem slin na rozdíl od skupiny pacientů léčené pouze radioterapií (72% oproti 49%).

Pacienti vyplňovali dotazník před zahájením terapie, v jejím průběhu a při každé kontrole. V dotazníku se zjišťoval pocit sucha v ústech, obtíže při mluvení a jídle a potřeba tekutin a ústních sprejů. Po vyhodnocení byl prokázán pozitivní účinek amifostinu ve smyslu zlepšení příznaků xerostomie.

Podávání amifostinu, viz tabulka č.2, nemělo žádný negativní účinek na lokoregionální kontrolu tumoru, přežívání bez příznaků nemoci a celkovou dobu přežívání. Hodnoty lokoregionální kontroly tumoru a přežívání bez příznaků nemoci po 18 měsících byly obdobné v obou skupinách. Signifikantní rozdíl byl však patrný v celkové době přežívání ve prospěch pacientů, kteří dostávali amifostin (81% oproti 73% ve skupině jen s zářením).

Další poznatek účinnosti amifostinu vyplývá z práce uvedené Antonadouem a spol. (1). Padesát pacientů bylo léčeno týdenními cykly carboplatiny (90 mg/m²) v kombinaci s frakcionovanou radioterapií (2 Gy/den, 5x týdně, 6 týdnů) buď s nebo bez podávání amifostinu v dávce 300 mg/m². Ve skupině pacientů, jimž byl podán amifostin bylo pozorováno signifikantní snížení incidence pozdní xerostomie a incidence akutní mukozitidy stupně 3 a 4. Byla také uvedena tendence ke zlepšení lokoregionální kontroly tumoru po 18 měsících (83% oproti 76% bez amifostinu).

Studie publikovaná Bourhisem a spol. (2) u 24 pacientů léčených 2x denně frakcemi ozáření (1,9 Gy na frakci) také potvrdila signifikantní omezení závažnosti akutní mukozitidy a snížení incidence mukozitidy stupně 4 u pacientů, kteří dostávali amifostin v dávce 100 mg/m² před každou frakcí.

Nádory štítné žlázy

Zhoršení funkce slinných žláz je také významnou komplikací léčby vysokými dávkami radiojodu. Jako radioprotektivní látka byl králikům aplikován amifostin v dávce 200 mg/kg před aplikací radiojodu. Amifostin byl aplikován i pacientům s karcinomem štítné žlázy v dávce 500 mg před aplikací 6 GBq ¹³¹I. Výsledky získané u laboratorních zvířat i u pacientů potvrdily, že po aplikaci amifostinu došlo k významnému snížení poškození parenchymálních funkcí slinných žláz., což vede ke zlepšení kvality života pacientů po léčbě. (22)

Nádory rekta

Dále byl studován efekt amifostinu při léčbě rektálního karcinomu. Liu a spol. (15) provedl v Číně randomizovanou studii s použitím radioterapie a amifostinu při paliativní léčbě inoperabilního, neresekabilního či recidivujícího adenokarcinomu rekta.

Sto pacientů s adenokarcinomem rekta bylo ozařováno s nebo bez amifostinu. Amifostin byl aplikován intravenózně v dávce 340 mg/m² 15 min před ozářením, 4 dny v týdnu (středně vynechána) po dobu 5 týdnů. Vnitřní pánev byla ozařována dávkou 2,25 Gy na frakci do celkové dávky 45 Gy.

Medián přežití pacientů léčených zářením a amifostinem byl 15 měsíců, zatímco u pacientů léčených samotnou radioterapií byl pouze 12,3 měsíce. Komplettní odpověď na léčbu byla zjištěna u 16% pacientů s kombinovanou léčbou oproti pou-

hým 10% pacientů, kteří byli léčeni pouze zářením. Tyto výsledky potvrdily, že při aplikaci amifostinu nedochází k žádné protekci nádorových buněk.

Při sledování pacientů byla též hodnocena incidence pozdních nežádoucích účinků ozáření. Z 37 pacientů léčených jen radioterapií došlo u pěti k rozvoji lehkých či závažných komplikací v oblasti močového měchýře nebo rektální sliznice. Na druhé straně, ani u jednoho ze 34 pacientů léčených kombinovanou terapií nebyly žádné kožní ani slizniční komplikace popsány.

Nádory plic

Byl studován i společný radiochemoprotektivní účinek amifostinu při léčbě inoperabilního nemalobuněčného karcinomu plic III.klinického stadia. Pacientům byl amifostin aplikován v dávce 740 nebo 910 mg/m² před podáním cisplatinu (120 mg/m²) 1.a 29. den. Před aplikací vinblastinu v dávce 120 mg/m² 1x týdně po dobu 5 týdnů amifostin podáván nebyl. Po chemoterapii byl amifostin v dávce 340 mg/m² aplikován 4x v týdnu po dobu 5 týdnů, nebo v dávce 200 mg/m² 5x týdně po dobu 6 týdnů 15 min před ozařováním hrudníku. Radioterapie byla prováděna do celkové dávky 60 Gy za 6 týdnů. Získané výsledky svědčí o tom, že amifostin může být v uvedeném léčebném schématu aplikován bez nebezpečí, že zhorší odpověď na léčbu. Přestože po chemoterapii došlo u 11 pacientů k neutropenii 4. stupně a u 7 pacientů 3. stupně, nedošlo k žádné septické smrti. Amifostin signifikantně snížil cisplatinou vyvolanou nefrotoxicitu a také nebyly u pacientů pozorovány žádné příznaky neurotoxicity.

Nežádoucí účinky po radioterapii byly velmi mírné. Byla popsána pouze esofagitida a myelosuprese ne výraznější než 2. stupně. (22)

Nádory děložního čípku

Amifostin byl aplikován společně s cisplatinou, zevním ozářením a brachyterapií 19 ženám s karcinomem děložního čípku. Cisplatinu byla podávána v dávce 20 mg/m² denně po 5 dní každé tři týdny v kombinaci se zevním ozářením do celkové dáv-

ky 39,6 Gy a pak v dávce 100 mg/m² po brachyterapii, jako strategie zlepšení lokální účinnosti ozáření a snížení pozdního poškození léčbou. Amifostin v dávce 340-910 mg/m² byl aplikován 15 min bezprostředně před infuzí cisplatinu.

Při srovnání s historickými kontrolami amifostin redukoval výskyt poškození krvetvorby, zářením vyvolané poškození sliznic a cisplatinou vyvolanou ototoxicitu. (22)

ZÁVĚR

Bezpečnost a účinnost podávání amifostinu byla jasně potvrzena u pacientů s karcinomem hlavy a krku, kteří byli léčeni radioterapií nebo radiochemoterapií. Získané výsledky dokazují, že amifostin je účinné cytoprotektivum poskytující značný stupeň ochrany zdravým tkáním na rozdíl od tkáně maligního nádoru. Amifostin omezuje jak toxické účinky radioterapie, tak nefrotoxické a hematologické účinky spojené s chemoterapií. Jeho význam je zvláště patrný se vzrůstajícím počtem kombinovaných režimů. Na základě slibných výsledků u pacientů s dalšími typy nádorů (zejména s karcinomem plic a rektálním karcinomem) jsou očekávány výsledky probíhajících studií, které se těmito indikacemi zabývají. Naše pracoviště se v letošním roce zapojilo do léčebného protokolu pro léčbu inoperabilních nádorů hlavy a krku, který probíhá na některých onkologických pracovištích naší republiky. Tito pacienti jsou léčeni neoadjuvantním podáním dvou sérií chemoterapie režim cisplatinu (100mg/m² 1. den) a 5-FU (1000mg/den kontinuální infuzí, 2.-5.den). Po 3 týdnech (v případě inoperability) následuje radioterapie na oblast primárního tumoru a svodné lymfatické oblasti v celkové dávce 66-70 Gy (po 40 Gy změna techniky mimo míchu) konkomitantně s chemoterapií režim cisplatinu v dávce 100 mg/m² 1., 22. a 43. den radioterapie. Vzhledem k velmi intenzivnímu režimu léčby bylo rozhodnuto aplikovat k protekci zdravých tkání před každým ozářením amifostin v dávce 500 mg subkutánně. Primárním cílem tohoto léčebného protokolu je zlepšení kvality života pacientů během a po absolvování velmi náročné terapie aniž by byla jakkoli snížena její účinnost.

Literatura

1. Antonadou: The prophylactic use of amifostine in the prevention of chemoradiation induced mucositis and xerostomia in head and neck cancer. Proc. Am. Soc. Ther. Radiol. Oncol. (ASTRO).1998
2. Bourhis J., Fortin A., Dupuis O., et al.: Very accelerated radiation therapy: preliminary results in locally resect head and neck carcinomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 32: 747-751.
3. Brown PE.:Mechanism of action of aminothioli radioprotectors. Nature. 1967; 213: 363-364
4. Fiorio R., Velloso R.,Bronzetti G.: Effects of spermine on formation of HGPRT-mutants induced by ethylmethanesulfonate, methylmethanesulfonate, and mitomycin C in V79 Chinese hamster cells. Environ Mol Mutagen. 1994; 23: 294-298.
5. Glover D., Riley L., Carmichael K, et al.: Hypocalcemia and inhibition of parathyroid hormone secretion after administration of WR-2721 (aradioprotective and chemoprotective agent). N Engl J Med. 1983; 309: 1137-1141
6. Grdina DJ., Shigematsu N., Dale P., et al.: Thiol and disulfide metabolites of the radiation protector and potential chemopreventive agent WR-2721 are linked to both its anti-cytotoxic and anti-mutagenic mechanism of action. Carcinogenesis. 1995; 16: 767-774
7. Grdina DJ., Nagy B., Hill CK., Wells RL., Peraino C.: The radioprotector WR 1065 reduces radiation-induced mutations at the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells. Carcinogenesis. 1985; 6: 929-931.
8. Grdina DJ., Nagy B.: The effect of 2-[(aminopropyl)amino]ethanethiol (WR 1065) on radiation-induced DNA damage and repair and cell progression in V79 cells. Br J Cancer. 1986; 54: 933-941
9. Kataoka Y., Perrin J., Hunter N., Milas L., Grdina DJ.: Antimutagenic effects of amifostine: clinical implications. Semin Oncol. 1996; 23(suppl 8): 53-57.
10. Klener P.: Protinádorová chemoterapie, Praha, Galén, 1996, 614 s.
11. Kligerman MM, Turissi AT, Urtasun RC et al.: Final report on phase I trial of WR-2721 before protracted fractionated radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998; 14: 1119-1122.
12. Korst AE., Eeltink CM., Vermorken JB., van der Vijgh WJ.: Pharmacokinetics of amifostine and its metabolites in patients. Eur J Cancer. 1997; 33: 1425-1429
13. Korst AE., Gall HE., Vermorken JB, van der Vijgh WJ.: Pharmacokinetics of amifostine and its metabolites in the plasma and ascites of a cancer patient. Cancer Chemother Pharmacol. 1996; 39: 162-166.
14. Kuna, P.: Chemická radioprotekce, Avicenum, 1985, 148s.
15. Liu T.,Liu Y.,He S.,Zhang Z., Kligerman MM.: Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. Cancer. 1992; 69: 2820-2825.
16. McDonald S., Meyerowitz C., Smudzin T., Rubin P.: Preliminary results of a pilot study using WR-2721 before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994; 29: 747-754
17. Nakamura J., Shaw LM., Brown DQ.: Hydrolysis of WR 2721 by mouse liver cell fractions. Radiat Res. 1987; 109: 143-152.
18. Niibe H, Takahashi I, Mitsuhashi N, et al.: An evaluation of clinical usefulness of amifostine, radioprotective agent. A double blind placebo-controlled study. 1.Head and neck tumours (in Japanese). Nippon Gan Chiryō gakkai shi. 1985; 20: 984-993
19. Patt HM.,Tyree EB., Straube RL., Smith DE.: Cysteine protection against X radiation. Science. 1949; 110: 213-214.
20. Perez C. A., Brady L.W., et al.: Principles and practice of radiation oncology, Third Ed., Lippincott-Raven Publ., 1997, s. 685 – 700.
21. Petýřek P., Vávrová J.: Radioprotektivní látka WR 2721, od vojenského výzkumu ke klinickému využití, 1. část, Vojenské zdravotnické listy, 68, 1999, 5, 148-157.
22. Petýřek P., Vávrová J.: Radioprotektivní látka WR 2721, od vojenského výzkumu ke klinickému využití, 2. část, Vojenské zdravotnické listy, 68, 1999, 6, 185-191.
23. Sauer R., Wannemacher M., Wasserman T.,et.al.: Randomized phase III trial of radiation +/- amifostine in patients with head and neck cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999; 18: 392a
24. Shaw LM., Glover D., Turrisi A., et al.: Pharmacokinetics of WR-2721. Pharmacol Ther. 1988; 39: 195-201.
25. Shigematsu N., Schwartz JL., Grdina DJ.: Protection against radiation-induced mutagenesis at the HPRT locus by spermine and N,N⁺ - (dithiodi-2, 1-ethanediy) bis-1, 3-propanediamine (WR 33278). Mutagen. 1994; 9: 355-360.
26. Smoluk GD., Fahey RC., calabro-Jones PM., Aquilera JA., Ward JF.: Radioprotection of cells in culture by WR-2721 and derivatives: form of drug responsible for protection. Cancer Res. 1988; 48: 3641- 3647.
27. Spurný V., Šlampa P.: Moderní radioterapeutické metody, VI.díl, radioterapie, IPVZ Brno, 1999, 118s.
28. Šlampa P.: Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů, KAP, Brno, 2000, 67s.
29. Tannehill SP., Mehta MP.: Amifostine and radiation therapy: past.,present and future. Semin Oncol. 1996; 23(suppl 8): 69-77.
30. Turrisi AT.,et al.: Final report of the phase I trial of single dose WR- 2721. Cancer Treat. Rep., 1986; 70: 1389-1393.
31. Yuhas JM., Storer JB.: Differential chemoprotection of normal and malignant tissues. J. Natl. Cancer Inst. 1969; 42: 331-335
32. Zámečník, J.: Radioterapie. Učebnice pro střední zdravotnické školy. 2. vyd., Praha, Avicenum, 1990, 464s.

TOTÁLNÍ NÁHRADA KOLENNÍHO KLOUBU U PRIMÁRNÍHO CHONDROSARKOMU DISTÁLNÍHO FEMURU

TOTAL KNEE REPLACEMENT FOR PRIMARY CHONDROSARCOMA OF THE DISTAL FEMUR

HART R., STRYHAL J.

ALLOPLASTICKÉ CENTRUM ÚRAZOVÉ NEMOCNICE V BRNĚ,
NEMOCNICE SV. ZDISLAVY, MOSTIŠTĚ

Souhrn: *Typ studie:* Autoři analyzují případ chondrosarkomu v oblasti distálního konce femuru, který řešili resekci a náhradou speciální totální endoprotézou kolenního kloubu (4). Tato endoprotéza byla vyrobena na míru (tzv. custom made) pro pacienta, kterého sledují 10 let od operace. *Metoda a výsledky:* Předkládají klinický, radiologický a funkční výsledek a hodnotí příčiny dlouhodobého přežívání endoprotézy i při velké námaze, která je na ni kladena. *Východiska:* Chondrosarkom je po osteosarkomu (6) druhým nejčastěji se vyskytujícím maligním solidním kostním nádorem. Vzhledem k jeho klinicko-patologickému profilu a necitlivosti na adjuvantní chemoterapii nebo aktinoterapii, zůstává hlavní metodou léčby jeho chirurgické odstranění. *Závěry:* Endoprotéza kolenního kloubu custom made umožňuje pacientům znovu zařazení do aktivního života.

Klíčová slova: primární chondrosarkom – chirurgické řešení - individuálně zhotovená totální náhrada kolenního kloubu

Summary: *Backgrounds:* Chondrosarcoma is the second most frequent solid malignant bone tumor. The surgical treatment remains the sole method of the therapy because of clinical and pathological characteristics and no effect of chemotherapy or actinotherapy. *Design:* Authors present a case report of primary chondrosarcoma of the distal femur treated by tumor resection and replacement by custom made total knee arthroplasty. This endoprosthesis was made individually for the patient observed for 10 years after the operation. *Methods and Results:* Authors present clinical, radiological and functional results and evaluate causes of long survival of the total knee arthroplasty in the active patient. *Conclusions:* Custom made total knee arthroplasty gives the chance to many patients with active style of their live and bring them back to their world.

Key words: primary chondrosarcoma- surgical treatment- custom made total knee endoprosthesis

Úvod

Chondrosarkom je po osteosarkomu druhým nejčastěji se vyskytujícím solidním maligním kostním nádorem (1). Všeobecně lze chondrosarkomy dělit na tři skupiny. Největší kategorii tvoří primární, konvenční (centrální) chondrosarkom, a to asi tři čtvrtiny z celkového počtu maligních chondroidních tumorů. Zbývající jednu čtvrtinu případů reprezentují dvě odlišné kategorie – sekundární chondrosarkomy vzniklé na podkladě benigních chondroidních afekcí (enchondromů či osteochondromů) a další varianty chondrosarkomu (dediferencovaný, světlobuněčný či mezenchymální chondrosarkom) (7).

Primární chondrosarkom je maligní tumor, jehož buňky tvoří chrupavčitou hmotu. Může se vyskytnout v každé kosti vzniklé na chrupavčitém základě. Pomineme-li pánev, kde je jeho výskyt nejčastější (20 – 30 %), setkáváme se s ním především na koncích dlouhých kostí dolních končetin. Výskyt primárního chondrosarkomu je u žen přibližně o třetinu vzácnější (při průměrném věku 45 let) než u mužů. Prvním příznakem nádorového onemocnění chondrosarkomem bývá obvykle lokální bolest, sledovaná hmatným zduřením, které je někdy klinicky zjištělné pro množství svalové hmoty nad ním jen velmi obtížně. Někdy se dokonce chondrosarkom projevuje až patologickou zlomeninou. Na pánvi je většinou lokalizován do oblasti kostí kyčelních a jen asi v jedné třetině případů postihuje kosti sedací a stydké. Proximální konec femuru bývá zasažen přibližně v 15 % a distální v 10 % případů. Primární chondrosarkom distálního konce femuru se na prostém rentgenovém snímku projevuje jako centrální, neostře ohraničená osteolýza, zprvu většinou kruhovitě nebo oválně

tvaru. Po té, co nádorové hmoty dosáhnou přilehlé kortikalis, pokračuje osteolýza uvnitř kosti a šíří se dřevňovým prostorem proximálně. Jejich hranice lze jen obtížně na prostém rentgenovém snímku odhadnout; pouze za přítomnosti kalcifikací nádorové matrix, které lze pozorovat asi ve třech čtvrtinách případů. Ve zbývajících čtvrtině případů je možno kalcifikace detekovat CT vyšetřením. Typické pro primární chondrosarkom jsou kalcifikáty ve formě skvrn nebo tečekování. V pozdějších stádiích dochází k rentgenologickým změnám na přilehlé kortikalis, která bývá ztenčená, expandovaná nádorem nebo částečně destruovaná. Vzácnější jsou periostální apozice. Dojde-li k destrukci kortikalis, tvoří nádor různě velkou měkkotkáňovou složku, prokazatelnou opět nejlépe vyšetřením CT nebo MR.

Cíl

Cílem předkládané kazuistiky je poukázat na dostatečně dlouhém přežití pacienta s chondrosarkomem, jaký přínos vnesla endoprotetika a obzvláště náhrady individuálně vyráběné do léčby maligních kostních tumorů. Pacientům je tak často umožněn plnohodnotný návrat k původnímu aktivnímu životnímu stylu.

Metoda a výsledky

Na ortopedické oddělení nemocnice v Havlíčkově Brodě (tehdejší primář MUDr. Jiří Stryhal) se dostavil v létě roku 1990 muž P.H., nar. 1951, který si stěžoval na bolesti oblasti kolenního kloubu s tím, že na zevní straně oblasti nad kolenním kloubem vpravo pozoruje několik týdnů se zvětšující zduření, bolestivé po námaze. S tímto nálezem absolvoval ještě dovo-

Obr. 1. Viditelné zduření oblasti m.vas-tus lateralis vpravo



lenou v zahraničí, kde pro bolest chodil o holi a dále aktivně hrál fotbal. (obr. 1). Klinické vyšetření v srpnu 1990 ukázalo v oblasti nad kloubem kolenním vpravo laterálně tuhé zduření, palpačně bolestivé, nejvíce známek zánětu, proti spodině nepohyblivé, velikosti 15 x 10cm. Rentgenový snímek kolenního kloubu (obr. 2) zobrazuje proces, postihující distální třetinu femuru, s expanzí laterálně a dorzálně. V dřevěné dutině jsou viditelné kalcifikáty. Z tohoto rentgenologického obrazu jsme stanovili pracovní diagnózu: primární chondrosarkom.

Vzhledem ke klasickému diagnostickému postupu u nádorového onemocnění byla provedena angiografie, (obr. 3, 4), která neukázala ani v jedné projekci známky maligní vaskularizace tumoru. Na boční projekci byl však vidět poměrně intimní vztah tepny a vlastního nádoru, což je velmi významné pro určení rozsahu chirurgického výkonu. Vzhledem k nejistému gradingu nádoru i etiologii jsme se rozhodli pro probatorní excizi (3) (obr.5), která byla provedena dne 30. 8. 1990.

Histologický závěr zněl: jedná se o primární chondrosarkom, expandující do dřevěné dutiny a prorážející kortikalís. Hodnocení dle Ennekinga bylo G2. Vzhledem k tomu, že se jednalo tehdy o 39ti letého muže, učitele tělocviku, který měl enormní zájem na pokračování aktivní činnosti, rozhodli jsme se, i vzhledem k velikosti nádoru a jeho expanzi do měkkých tkání, pro resek-

ční výkon a náhradu totální endoprotézou kolenního kloubu. Endoprotéza byla podle rentgenového snímku celé dolní končetiny zhotovena na míru firmou W. LINK z Hamburku. Jednalo se o tzv. custom made endoprotézu, která je v místě původního kolenního kloubu spojena šarnýrovým kloubem, který brání luxaci. Resekovaná část kosti a svalů je kolem vlastní kovové části implantátu nahrazena polyethylenem. Dne 22. 10. 1990 byla provedena operace a celý nádor se podařilo odstranit v celku, přičemž délka resekovaného distálního femuru byla 18 cm (obr. 6, 7), a to do zdravé kosti, což bylo ověřeno histologicky. Implantovaná endoprotéza byla v kosti fixována kostním cementem Palasos R s gentamycinem. Pooperační průběh byl bez komplikací, za standardních podmínek překrytí antibiotikem (Oxacilin), aplikace venotonik a prevence TEN. Rána se zhojila per primam a pacient byl od druhého pooperačního dne mobilizován a vrátil se ke svojí původní profesi - pracuje dále jako učitel tělocviku.

Při poslední kontrole na jaře 2001 se cítí dobře, na rentgenu nejsou známky uvolnění endoprotézy a pacient je v výsledkem velmi spokojen. Pohyby v kloubu kolenním jsou S 0-0-125 st, kloub je stranově zcela stabilní.

Diskuze

Primární chondrosarkom v době operačního řešení bývá průměrně 10 cm velký. Makroskopicky jeví lalokovitou periferní strukturu, zatím co uvnitř bývá matrix rázu od hyalinní chrupavky až po mukoidní substanci. Často jsou na řezu patry kalcifikáty, prokrvácení a cystoidní změny, které jsou pro tento chrupavčitý intramedulární nádor typické. Podle histologického nálezu lze necelě dvě třetiny primárních chondrosarkomů řadit do stupně G 1, jednu třetinu do G 2 a jen necelých 5 % případů do stupně G 3. Ve více než 90 % případů nebývají patry mitózy. Okolo živé nádorové tkáně se typicky vyskytuje amorfní matrix s prázdnými lakunami.

Obr. 2. Rtg - AP projekce – tumor zasahuje dřevěnou dutinu distálního femuru vpravo a expanduje přes kortikalís



Obr. 3. Rtg - AP projekce – angiogram neukazuje patologické zásobení tumoru



Obr. 4. Rtg - boční projekce – angiogram neukazuje patologickou vaskularizaci tumoru, je však vidět jeho intimní vztah k a.poplitea



Obr. 5. Rtg - bočná projekce – stav po probatorní excizi



Obr.6 Rtg - AP projekce- ukazuje stav po resekci distálního femuru a náhradě endoprotézou kolenního kloubu „custom made Link“ (10 let po implantaci)



Obr. 7. Rtg - bočná projekce - ukazuje stav po resekci distálního femuru a náhradě endoprotézou kolenního kloubu „custom made Link“ (10 let po implantaci)



Léčba chondrosarkomů spočívá pouze v operační intervenci vzhledem k jejich necitlivosti na radio- a chemoterapii. Základem je radikální chirurgický výkon respektující zásady onkologické radikality. U lézí G1 a G2 lze vystačit s operací odpovídající široké excizi v principu podle Ennekinga. Dříve se autoři snažili nahrazovat distální konec stehenní kosti allotransplantáty (Matějovský et al.), dnes však tento postup vytlačily individuálně zhotovené stišťené endoprotézy (5). Resekční artrodéza kolenního kloubu (typ Juvara-Putti) není i při dobrém objektivním výsledku pacienty vnímána příznivě a výkony typu rotačních plastik mají v dnešní době indikace raritní. Zvláštním typem resekční artrodézy je postup využívající kompresně distrakčního režimu. U lézí G3 je doporučována amputační léčba.

Prognóza onemocnění je závislá na dvou základních faktorech: na stupni malignity procesu a na radikalitě operačního výkonu. Přibližně u jedné čtvrtiny případů se vyskytují lokální recidivy, a to především po intralezionálně odstraněných primárních chondrosarkomech G3 nebo u patologických zlomenin. Výskyt nekrózy tumorózních hmot bývá také zatížen větším počtem lokálních recidiv, stejně jako lokalizace procesu v pánvi. Více než polovina pacientů může však být adekvátní operací trvale

vyléčena. Primární chondrosarkom vytváří jen vzácně vzdálené metastázy (nejčastěji v plicích), při intralezionálním výkonu má velkou tendenci k tvorbě lokálních (implantačních) metastáz.

Závěr

Totální náhrada kolenního kloubu custom made W.Link je zhotovena s inertního materiálu, fixována v kosti cementem PalacosR s gentamycinem a zajištěna proti luxaci kloubu kolenního šarnýrovým kloubem. V naší 10ti leté studii se ukázalo, že protéza nejeví známky uvolnění mezi styčnou plochou kost-kostní cement-dřív protézy, stejně jako nejeví známky opotřebení polyetylenových kloubních ploch. Díky zvolenému operačnímu postupu byl pacient navrácen do aktivního života prakticky bez omezení osobního a pracovního komfortu. Podobné náhrady se za posledních 10 let staly na vybraných pracovištích častějším výkonem a umožňují dalším pacientům žít se zachovanou pohyblivou dolní končetinou (na rozdíl od dříve prováděných amputací nebo artrodéz kolenního kloubu). Je však nutné pečlivě zvolit typ endoprotézy podle charakteru nádorového onemocnění pacienta a předpokládané zátěže v denním životě.

Literatura

1. Bozděch, Z., Horn, V., Janeček, M.: Contemporary Problem Concerning Malignant Bone Tumors. Scripta medica, 53: 491-494, 1983.
2. Hecht, J.T., Hogue, D., Strong, L.C., Hansen, M.F., Blanton, S.H., Wagner, M.: Hereditary Multiple Exostosis and Chondrosarcoma: Linkage to Chromosome II and Loss of Heterozygosity for EXT-linked Markers on Chromosomes II and 8. American Journal of Human Genetics, 56: 1125-1131, 1995.
3. Horn, V., Bozděch, Z., Janeček, M.: Příspěvek k probatorním excizím z kostní tkáně. Acta Chir. Orthop. Traum. Čech., 48: 169-175, 1981.
4. Janeček, M.: Úskalí totální protézy kolenního kloubu. 14. mezinárodní Červeňanského dne. Sborník sjezdu. Bratislava. Slovenská republika. 1994.
5. Janeček, M., Černý, J., Bozděch, Z.: Tumorózní protézy kolenního kloubu. Sborník mezinárodního sjezdu ČSOT Praha. 1986.
6. Janeček, M., Horn, V.: Die Bedeutung der Subclassification der Osteosarkome. Acta Facult. Med. Univ. Brunn., 88: 144-152, 1984.
7. Janeček, M., Janík, P., Sklenský, M., Spohrová, D.: Příspěvek k syno-

- viálním Chondromatózám. Acta Chir. Orthop. Traum. Čech., 55: 210-218, 1986.
8. Kalil, R.K., Inwards, C.Y., Unni, K.K., Bertoni, F., Bacchini, P., Wenger, D.E., Sim, F.H.: Dedifferentiated clear Cell Chondrosarcoma. American Journal of Surgical Pathology, 24: 1079-1086, 2000.
9. Laporte, C., Anract, P., Tomeno, B., Forest, M.: Condrosarcomes a cellules claires. Etude de treize cas cliniques et revue de la litterature. Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur, 82: 691-699, 1996.
10. Putti, T.C., Kahn, L.B., Aprin, H.: Periosteal Chondrosarcoma: A Case Report and Review of the Literature. Archives of Pathology a Laboratory Medicine, 121: 70-74, 1997.
11. Welkerling, H., Werner, M., Delling, G.: Histological Grading of Chondrosarcomas: Quantitative and Qualitative Analysis of 74 Cases from the Hamburg Bone Tumor Registry. Pathologie 17: 18-25, 1996.
12. West, O.C., Reinus, W.R., Wilson, A.J.: Quantitative Analysis of the Plain Radiographic Appearance of Central Chondrosarcoma of Bone. Investigative Radiology, 30:440-447, 1995.

MINI DEXA BEAM JAKO DRUHÝ ZÁCHRANNÝ REŽIM U NEMOCNÝCH S LYMFOMY PO SELHÁNÍ PRVNÍ, NA IFOSFAMIDU A ETOPOSIDU ZALOŽENÉ CHEMOTERAPII

MINI DEXA BEAM AS THE SECOND SALVAGE REGIMEN IN LYMPHOMA PATIENTS, ADMINISTERED AFTER FAILURE OF THE FIRST, ON IFOSFAMIDE AND ETOPOSIDE BASED SALVAGE CHEMOTHERAPY

MAYER J., VÁŠOVÁ I., NAVRÁTIL M.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

Souhrn: Východisko: Prognóza nemocných s relabujícími nebo na standardní chemoterapii refrakterními lymfomy je velmi vážná. V této sestavě analyzujeme protinádorový efekt a toxicitu režimu mini DEXA BEAM, který byl použit jako záchranný režim 2. linie po režimech obsahujících etoposid a ifosfamid. **Soubor nemocných a metodika:** 45 pacientů (26 s NHL a 19 s Hodgkinovou chorobou - HD), na úvod většinou léčených režimy CHOP nebo ABVD dostávalo v případě relapsu nebo refraktérity chemoterapii MINE (NHL, mesna, ifosfamid, mitoxantron, etoposid) nebo VIM (HD, etoposid, ifosfamid, metotrexát) ± G-CSF jako záchrannou a/nebo periferní kmenové buňky mobilizující léčbu. V případě nedostatečné léčebné odpovědi byla podána chemoterapie mini DEXA BEAM: dexamethason 3x8 mg/den dny 1-10, karmustin 60 mg/m² iv. den 1, etoposid 75 mg/m² iv. dny 2-5, cytosin arabinosid 100 mg/m² iv. po 12 hodinách dny 2-5 a melfalan 30 mg/m² iv. den 6. **Výsledky:** Léčebné odpovědi po chemoterapii mini DEXA BEAM byly u nemocných s NHL 8 % CR a 4 % PR, u nemocných s HD 35 % CR a 35 % PR. Dominovala těžší, ale zvladatelná hematologická toxicita (trombocytopenie, leukopenie, anémie), ostatní toxické projevy byly velmi mírné. **Závěr:** Režim mini DEXA BEAM jako druhý režim druhé linie vykazuje u nemocných s HD velmi uspokojivou aktivitu. Naproti tomu u nemocných s NHL není účinný. Prognóza zvláště progredujících nemocných s NHL je mimořádně špatná (7 % PR, 0 % CR).

Klíčová slova: NHL, Hodgkinova choroba, záchranná chemoterapie, mini BEAM

Summary: Background: Prognosis of lymphoma patients with resistant or relapsing disease is very poor. In this cohort of patients, we analyzed the anti-tumor activity and toxicity of mini DEXA BEAM regimen, administered as the second salvage chemotherapy after regimens containing etoposide and ifosfamide. **Patients and methods:** 45 patients (NHL, n=26, and Hodgkin's disease - HD, n=19), initially treated mostly with CHOP or ABVD, received for relapsing or resistant disease MINE (NHL, mesna, ifosfamide, mitoxantron, etoposide) or VIM (HD, etoposide, ifosfamide, methotrexate) ± G-CSF as a salvage and/or PBSC mobilizing therapy. When insufficient therapeutic response occurred, the patients were administered mini DEXA BEAM chemotherapy: dexamethason 3x8 mg/day, days 1-10; carmustine 60 mg/m² iv., day 1; etoposide 75 mg/m²/day iv., days 2-5; cytosine arabinoside 2x100 mg/m² iv./day, days 2-5; and melphalan 30 mg/m² iv., day 6. **Results:** Therapeutic responses after mini DEXA BEAM chemotherapy were 8 % CR and 4 % PR for NHL patients, and 35 % CR and 35 % PR for HD patients, respectively. This chemotherapy was accompanied by predominantly hematological toxicity, which were in some cases severe, but manageable. Other toxic effects were mild or none. **Conclusion:** Chemotherapy mini DEXA BEAM as the second salvage regimen is quite effective in HD patients. In NHL patients, however, its activity is disappointing. The prognosis of progressing HNL patients is exceptionally poor (7 % PR, 0 % CR).

Key words: non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, salvage chemotherapy, mini BEAM

Úvod

Pokročilá stádia Hodgkinovy choroby (HD) a některé ne-Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou malignity potenciálně vyléčitelné standardní chemoterapií, ale mnozí nemocní nedosáhnou kompletní remise (CR) nebo jejich choroba relabuje (3, 7). Léčba relabující choroby konvenční chemoterapií je velmi neuspokojivá, obzvláště u nemocných s časným relapsem (10, 19). Zahrnutí vysokodávkované chemoterapie do léčebného plánu může zlepšit prognózu nemocných (10, 19). Vysokodávkovaná léčba je efektivní záchrannou procedúrou pro některé nemocné s HD, kteří se nedostali do CR po úvodní chemoterapii (21). U progredujících NHL však ani tato léčba není zpravidla úspěšná (13).

Není zcela shody v tom, kdy k vysokodávkované léčbě přistoupit (16). Mnohé práce ukázaly lepší prognózu u nemocných transplantovaných v čase minimální zbytkové choroby (9, 14, 17). Odpověď na konvenční záchrannou chemoterapii ale může být jen pozitivním prognostickým znamením chemosenzitivní choroby a není zcela jasné, zda je záměrná minimalizace nemoci prospěšná z hlediska celkového přežití. Některá data ale ukazují, že tomu tak je (1).

Na našem pracovišti jsme v roce 1995 přijali strategii záchranné léčby založené na kombinaci ifosfamidů a etoposidu (12). U nemocných, jejichž odpověď na tuto léčbu nebyla dostatečná, jsme podávali chemoterapii mini DEXA BEAM (6, 20) s cílem další minimalizace choroby. Cílem tohoto sdělení je prezentovat zkušenosti s touto záchrannou chemoterapií druhé linie.

Soubor nemocných a metody

Všichni nemocní s maligními lymfomy zahájili zprvu konvenční terapii, zpravidla založenou na kombinaci CHOP nebo ABVD. V případě nedostatečné léčebné odpovědi nebo relapsu byla zahájena záchranná léčba, zpravidla MINE nebo VIM (12). Tato záchranná léčba sloužila zároveň ke stimulaci a získání periferních kmenových buněk. Jestliže se efekt záchranné léčby nezdál dostatečný (zpravidla nedosažení CR) a bylo na základě klinického stavu nemocného rozhodnuto o vhodnosti další záchranné léčby, byl použit režim mini DEXA BEAM. Tato chemoterapie byla podávána v následujícím složení: dexamethason 3x8 mg/den dny 1-10, karmustin 60 mg/m² iv. den 1, etoposid 75 mg/m² iv. dny 2-5, cytosin arabinosid

100 mg/m² iv. po 12 hodinách dny 2-5 a melfalan 30 mg/m² iv. den 6.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto celkem 45 nemocných, 26 s NHL a 19 s HD. Základní demografická data jsou uvedena v tabulce č. 1. Přesné histologické zařazení nemocných s NHL nebylo vždy precizně možné vzhledem k tomu, že nemocní byli na naše pracoviště často posíláni z pracovišť jiných. Z častěji se vyskytujících diagnóz se jednalo o tyto histologické typy: 15-krát difuzní velkobuněčný B lymfom, 2-krát difuzní malobuněčný B lymfom, typ CLL, 2-krát folikulární lymfom a 2-krát lymfom z plášťové zóny.

Hodnocení léčebné odpovědi (4) po režimu mini Dexa BEAM je shrnuto v tabulkách č. 2 a 3. U nemocných s NHL bylo podáno celkem 41 kúr této chemoterapie (medián 1, průměr 2, rozmezí 1-3). Celkově bylo ale podáno 113 kúr záchranné chemoterapie (medián 4, průměr 4, rozmezí 2-9). Vyjíměčně byla kromě chemoterapií MINE a mini Dexa BEAM podána ještě i jiná záchranná léčba. U nemocných s HD bylo podáno celkem 28 kúr chemoterapie mini Dexa BEAM (medián 1, průměr 2, rozmezí 1-2). Celkově bylo ale podáno 79 kúr záchranné chemoterapie (medián 4, průměr 4, rozmezí 2-8). Vyjíměčně byla kromě chemoterapií VIM a mini Dexa BEAM podána ještě i jiná záchranná léčba. Léčebné odpovědi po chemoterapii mini Dexa BEAM byly u nemocných s NHL 8 % CR a 4 % PR, u nemocných s HD 35 % CR a 35 % PR.

Toxicita režimu byla zvladatelná. Dominovala toxicita hematologická. U nemocných s HD byl medián leukopenie (WHO) st. 4 (0-4, medián 0,72.10⁹/l; 0,04 - 4,10.10⁹/l) a trombocytopenie st. 3 (0-4, medián 53.10⁹/l; 10-215.10⁹/l). Medián délky trvání leukopenie pod 1.10⁹/l byl 3 dny (0-7 dnů) a trombocytopenie pod 50.10⁹/l 1 den (0-7 dnů). Ostatní toxické projevy byly vyjíměčně (mírná elevace jaterních enzymů, mukozitida, nauzea, vše jen st. 1). S hematologickou toxicitou souvisely i krvácivé projevy (epistaxe a nebo krvácení z dásní) a nutnost podání trombokoncentrátů u 8 nemocných (42 %). V důsledku leukopenie bylo u 10 nemocných nutné nasadit antibiotika (53 %). Růstové faktory nebyly podávány paušálně, ale jen podle klinického stavu. Z vážnějších infekčních komplikací je třeba zmínit výskyt těžké pneumonie (2-krát, jednou mykotické etiologie a jednou způsobené *Pneumocystis carinii*) a akutní proktitidy (1-krát).

U nemocných s NHL byl medián leukopenie také st. 4 (0-4, medián 0,4.10⁹/l; 0,09 - 4,50.10⁹/l) a trombocytopenie st. 4 (0-4, medián 18,5.10⁹/l; 2-262.10⁹/l). Medián délky trvání leukopenie pod 1.10⁹/l byl 4 dny (0-11 dnů) a trombocytopenie pod 50.10⁹/l 3 dny (4-14 dnů). Ostatní toxické projevy nebyly časté (mírná elevace jaterních enzymů, mukozitida, nauzea, průjmy, vše nejvíce st. 2). S hematologickou toxicitou souvisely i krvácivé projevy (2-krát epistaxe a jedenkrát enterohagie) a nutnost podání trombokoncentrátů u 18 nemocných (69 %). V důsledku leukopenie bylo u 14 nemocných nutné nasadit antibiotika (54 %). Růstové faktory nebyly podávány paušálně, ale jen podle klinického stavu. Z vážnějších infekčních komplikací je třeba zmínit výskyt panaricia a bronchopneumonie.

Diskuze

Prognóza nemocných, kteří nedosáhnou CR, nebo jejichž choroba relabuje, je vážná. Existuje celá řada různých záchranných režimů, ale chybějí větší studie, které by tyto režimy srovnávaly navzájem. Na našem pracovišti byla vypracována strategie použití záchranných režimů založených na kombinaci ifosfamidů a etoposidu, látek, které zpravidla nejsou používány v úvodní chemoterapii (12). Tyto režimy VIM (etoposid, ifosfamid a metotrexát) a MINE (mesna, ifosfamid, mitoxantron a etoposid) jsou poměrně málo toxické, dosahují standardní účinnosti (56 % a 67 % léčebných odpovědí) a je možné je s velkým úspěchem v kombinaci s růstovým fakto-

Tabulka č. 1. Základní demografická data nemocných zařazených do protokolu mini Dexa BEAM.

	NHL	HD
Počet nemocných	26	19
muži	17	12
ženy	9	7
Věk při stanovení diagnózy		
medián	48	23
průměr	47	28
rozmezí	22-63	17-46
Počet kúr úvodní chemoterapie		
medián	6,5	6
průměr	7	7
rozmezí	3-15	2-18
CHOP nebo podobný režim (NHL); ABVD nebo podobný režim (HD) - počet nemocných	25	14
Stav po skončení úvodní léčby		
CR	10	9
PR	11	5
SD	1	
progrese	4	5
První záchranná chemoterapie MINE (NHL); VIM (HD) - počet nemocných	25	18

Tabulka č. 2. Hodnocení léčebné odpovědi po režimu mini Dexa BEAM (MDB) u nemocných s NHL.

	Po MDB	Progrese	SD	PR	CR(u)
Před MDB					
Progrese	15	13	1	1	
SD	4	1	2		1
PR	7	1	5		1

Tabulka č. 3. Hodnocení léčebné odpovědi po režimu mini Dexa BEAM (MDB) u nemocných s HD (provedeno jen pro 18 nemocných).

	Po MDB	Progrese	SD	PR	CR(u)
Před MDB					
Progrese	5	2	2	1	
SD	9		2	5	2
PR	3		1		4
CRu	1				1

rem G-CSF použit také jako režimy mobilizační. Léčebná odpověď je vyšší u nemocných s relabující chorobou než u pacientů s progresivní (primárně rezistentní) nemocí. Nicméně, ani polovina nemocných nedosáhne CR (39 % po VIM a 38 % po MINE chemoterapii). Proto je nutné hledat další cesty, jak prognózu nemocných zlepšit. Režim mini BEAM byl navržen na University College and Middlesex School of Medicine, London a testován British National Lymphoma Investigation (20). Obsahuje cytostatika účinná u lymfomů. Vysokodávkovaný režim BEAM je standardní předtransplantační režim. O použití mini BEAM-u existuje v literatuře několik zpráv. Až na výjimky jde o menší soubory nemocných.

Stewart et al. (20) podávali mini BEAM 24 nemocným s lymfomy (11 HD a 13 NHL), z nichž 22 bylo refrakterních na alespoň jeden jiný záchranný režim (většinou DHAP). CR bylo dosaženo v 21 % a PR ve 38 %. Lepší výsledky byly dosaženy u nemocných HD (27 % CR a 45 % PR). Dominovala hematologická toxicita a u 48 % léčebných epizod se objevila febrilní neutropenie. Většinu nemocných bylo nutné podávat transfuze erytrocytů a trombocytů. Dva nemocní v souvislosti s léčbou zemřeli. Z tétož pracoviště je i zpráva o použití tohoto režimu u 44 nemocných s primárně refrakterní nebo relabující HD (5). Léčebná odpověď byla 32 % CR a 52 % PR.

U nemocných, kteří reagovali na léčbu, byla tato léčebná odpověď patrná již většinou po první kúře a maximální léčebná odpověď dosažena po 2 kúřích. Nebyl jasný rozdíl v léčebné odpovědi u nemocných, kteří dostávali mini BEAM jako první nebo jako druhý záchranný režim. Z vedlejších účinků dominovala myelosuprese. Z tohoto pracoviště je také další zpráva o poměrně velké sestavě (104) nemocných s NHL (8). Celková léčebná odpověď byla 37 %. Byla vyšší u pacientů, u nichž byl miniBEAM použit jako první záchranný režim (43 %), než u nemocných, kde již jiný záchranný režim selhal (20 %). Jen 15 % nemocných, kteří neodpovídali na léčbu mini BEAM, odpovědělo na jinou chemoterapii. Léčebná odpověď byla patrná již většinou po první kúře a maximální léčebná odpověď byla dosažena po 2 kúřích. Nikdo z nemocných nedosáhl další významné léčebné odpovědi po více než 2 kúřích. Zajímavé bylo, že stejná léčebná odpověď byla dosažena u primárně rezistentních i u relabujících nemocných (39 % a 38 %). Histologický typ nádoru neměl vliv na léčebnou odpověď. Z vedlejších účinků opět dominovala myelosuprese s výskytem febrilní neutropenie a nutností podávat trombokoncentráty. Jiné typy toxicity byly mírné. Padesát tři 53 nemocných neodpovědělo na úvodní záchrannou chemoterapii (mini BEAM nebo jinou) a dostalo další záchrannou léčbu (30-krát mini BEAM, 23-krát jinou). Bylo ale dosaženo jen 16 % léčebných odpovědí.

Pfreundschuh et al. (15) popisují 31 % CR a 29 % PR u 55 nemocných s HD, kteří relabovali po konvenční chemoterapii nebo při ní progredovali. Nemocní s progredující chorobou měli nižší léčebnou odpověď než nemocní s pozdními relapsy (52% oproti 83 %). Po režimu Dexa BEAM byla patrná rychlá léčebná odpověď. Již po první chemoterapii bylo vidět 27 % všech léčebných odpovědí a po druhé chemoterapii 76 %. Predominantním vedlejším účinkem byla myelosuprese. Dva nemocní zemřeli na sepsi při granulocytopenii.

Caballero et al. (2) použili režimy mini BEAM a ESHAP (alternující) u 28 nemocných s NHL, kteří byli refrakterní na dosaďadní léčbu nebo jejich choroba zrelabovala. Bylo dosaženo

jen 39 % léčebných odpovědí. Nikdo ze 14 primárně refrakterních nemocných ale na léčbu neodpověděl.

Martín et al. (11) udávají celkovou léčebnou odpověď 84 % u 55 nemocných s HD. Mezi různými podskupinami nemocných (primárně refrakterní, PR nebo relaps) nebyly statisticky signifikantní rozdíly v léčebných odpovědích.

Negativní zkušenosti s režimem mini BEAM publikovali Reiser et al. (18) u skupiny 16 nemocných s NHL. Dosáhli jen 25 % léčebných odpovědí. Jeden nemocný zemřel v neutropenii. Je jen málo dat, která by si všímala efektu určitého záchranného režimu podaného standardně jako druhá linie po nedostatečném efektu jiného přesně definovaného záchranného režimu. Naše výsledky jsou, zdá se, ve shodě s některými literárními údaji. Jak je patrné z výše uvedených dat, Girouard et al., (8) popisují jen 20 % léčebných odpovědí u takových nemocných s NHL. Naše data ukazují ještě nižší procento odpovědí, celkem jen 12 %, což potvrzuje, že tento režim není u nemocných s NHL nijak mimořádně efektivní (2, 8, 18). Zvláště nepříznivou prognózu mají potom nemocní s progredující chorobou. Naproti tomu se zdá, že u nemocných s HD je režim mini Dexa BEAM solidní volbou i pro ty nemocné, kteří nereagovali dostatečně na jiný záchranný režim. Různá léčebná odpověď nemocných s NHL a HD je dokreslena i tou skutečností, že podobně se chovají tyto choroby i po vysokodávkované léčbě (13, 21).

Také u našich nemocných dominovala myelosuprese jako hlavní vedlejší účinek chemoterapie mini Dexa BEAM, ostatní toxické projevy byly mírné. Vzhledem k tomu, že po této chemoterapii dochází k rychlé léčebné odpovědi, dostala řada nemocných jen jednu kúru chemoterapie pokud byla patrná evidentní progresa choroby nebo nebyla vidět žádná léčebná odpověď. Použití takové strategie již bylo publikováno (5). Závěrem lze shrnout, že režim mini Dexa BEAM jako druhý režim druhé linie vykazuje u nemocných s HD velmi uspokojivou aktivitu. Naproti tomu u nemocných s NHL není účinný. Prognóza zvláště progredujících nemocných s NHL je mimořádně špatná (7 % PR, 0 % CR). Toxicita režimu je dominantně hematologická, těžká, ale zvladatelná.

Literatura

1. Bosly A., Sonet A., Salles G., Brice P., Haioun C. et al.: Late intensification is superior to early intensification in relapsing/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. A randomized study from the GELA: LNH RP 93. *Exp. Hematol.* 25, 1997, 732, Abstract No 16.
2. Caballero M.D., Amigo M.L., Hernandez J.M. et al.: Alternating mini-BEAM/ESHAP as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphomas. *Ann. Hematol.* 74, 1997, 79-82.
3. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J., Nissen N., Cooper M.R. et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N. Engl. J. Med.* 327, 1992, 1478-1484.
4. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., Shipp M.A., Fisher R.I. et al.: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 1244-1253.
5. Colwill R., Crump M., Couture F. et al.: Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 13, 1995, 396-402.
6. Dreger P., Marquardt P., Haferlach T. et al.: Effective mobilisation of peripheral blood progenitor cells with Dexa-BEAM and G-CSF: Timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. *Br. J. Cancer* 68, 1993, 950-957.
7. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S., Oken M.M., Grogan T.M. et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 328, 1993, 1002-6.
8. Girouard C., Dufresne J., Imrie K. et al.: Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. *Ann. Oncol.* 8, 1997, 675-680.
9. Horning S.J., Chao N.J., Negrin R.S., Hoppe R.T., Long G.D. et al.: High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 89, 1997, 801-813.
10. Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C., Hubbard S.M., Ihde D.C. et al.: Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J. Clin. Oncol.* 10, 1992, 210-218.
11. Martín A., Fernández-Jiménez M.C., Caballero M.D. et al.: Long-term follow-up in patients treated with mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol.* 113, 2001, 161-171.
12. Mayer J., Vášová I., Kořístek Z., Navrátil M., Klabusay M. et al.: Ifosfamide- and etoposid-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 66, 2001, Suppl. 64, 21-27.
13. Mills W., Chopra R., McMillan A., Pearce R., Linch D.C., Goldstone A.H.: BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 13, 1995, 588-595.
14. Moskowitz C.G., Bertino J.R., Glassman J.R., Hedrick E.E., Hunte S. et al.: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 3776-3785.
15. Pfreundschuh M.G., Rueffer U., Lathan B. et al.: Dexa-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J. Clin. Oncol.* 12, 1994, 580-586.
16. Phillips G.L., Reece D.E., Wolf S.N., Goldie J.H.: The use of conventional salvage chemotherapy before dose-intensive cytotoxic therapy and autologous transplantation for aggressive-histology lymphoma: a case for re-evaluation. *Leukemia Lymphoma* 26, 1997, 507-513.
17. Prince H.M., Imrie K., Crump M., Stewart A.K., Girouard C. et al.: The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. *Brit. J. Haematol.* 92, 1996, 880-889.
18. Reiser M., Josting A., Wickramanayake P.D. et al.: Dexa-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymph.* 33, 1999, 305-312.
19. Salles G., Shipp M.A., Coiffier B.: Chemotherapy of non-Hodgkin's aggressive lymphomas. *Semin. Hematol.* 31, 1994, 46-69.
20. Stewart K.A., Brandwein J.M., Sutcliffe S.B. et al.: Mini BEAM as salvage chemotherapy for refractory non-Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymph.* 5, 1991, 111-115.
21. Sweetenham J.W., Carella A.M., Taghipour G., Cunningham D., Marcus R. et al.: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 3101-3109.

VLIV POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET) NA LÉČEBNÉ ROZHODOVÁNÍ U KARCINOMU PRSU – PŘEDBĚŽNÉ SDĚLENÍ

INFLUENCE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) ON THERAPEUTIC DECISION AT BREAST CANCER – PRELIMINARY REPORT

BĚLOHLÁVEK O., KANTOROVÁ I.

ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY – PET CENTRUM, NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA 5

Souhrn: Východiska: Pozitronová emisní tomografie (PET) s použitím 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukózy (FDG) je neinvazivní zobrazovací metoda s velkým významem v onkologii. Dosud neexistuje práce o výtěžnosti metody u karcinomu prsu v podmínkách České republiky. **Typ studie a soubor:** Během prvního 1,5 roku provozu PET centra Praha bylo provedeno 105 vyšetření pro karcinom prsu. Z rozeslaných dotazníků všem indikujícím lékařům jich vstoupilo do retrospektivního vyhodnocení 62. **Metody a výsledky:** FDG-PET byla snímána ve 2D režimu s korekcí absorpce na specializované kameře. V 51 případech byla FDG-PET indikována pro suspektní recidivu. V této skupině vedlo vyšetření ke změně léčby v 60 % případů, u ostatních indikací tomu bylo signifikantně méně (12,5 %). U suspektní recidivy spojené s nárůstem onko-markerů vedla FDG-PET ke změně terapie v 72,7 % případů; u suspektní metastázy v 54,5 % případů. Mezi skupinami FDG-PET pozitivních a negativních nálezů nebyla nalezena signifikantní odchylka v hladinách CA 15-3. Naopak v případě růstu hladin byla FDG-PET významně častěji pozitivní a vedla k významně častějším změnám terapie než u nerostoucích hladin. **Závěry:** Zařazení FDG-PET do rutinních diagnostických algoritmů u karcinomu prsu lze považovat za velmi přínosné, a to jak v situacích rostoucích hladin CA 15-3, tak i u suspektní recidivy tohoto zhoubného onemocnění.

Klíčová slova: Pozitronová emisní tomografie, PET, FDG, karcinom prsu, onko-marker CA 15-3, recidiva.

Abstract: Backgrounds: Positron emission tomography (PET) with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) is non-invasive imaging modality of great importance in oncology. No paper evaluates this method at breast cancer in condition of the Czech Republic. **Design and Subject:** During the first 1.5 years of operation of PET Centre Prague, 105 investigations of breast cancer were carried out. Questionnaires were sent to all referring physicians; 62 questionnaires came back and were retrospectively evaluated. **Methods and Results:** FDG-PET was acquired in 2D-mode with attenuation correction on dedicated scanner. 51 cases were referred for suspicious cancer recurrence. In this group FDG-PET changed therapy in 60 %; in remaining patients significantly less (12.5 %). When suspicious recurrence was coupled with growing levels of onco-markers, FDG-PET changed therapy in 72.7 %; in case of suspicious metastasis in 54.5 %. There was no significant difference in levels of CA 15-3 between groups of PET negative and positive results. Nevertheless, growing levels of CA 15-3 were coupled with significantly more frequent positive PET findings and changes of therapy in comparison to non-growing levels. **Conclusions:** Involvement of FDG-PET in routine diagnostics at breast cancer seems to be very helpful at growing levels of CA 15-3 as well as at suspicious recurrence.

Keywords: Positron emission tomography, PET, FDG, breast cancer, onco-marker CA 15-3, recurrence

Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) s použitím 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukózy (FDG) je neinvazivní zobrazovací metoda umožňující posoudit regionální konzumpci glukózy. Většina maligních nádorů akumuluje zvýšené FDG. Moderní PET umožňuje toto zachytit v lézích od cca 5 mm, tzn. např. v uzlinách již ve fázi, kdy ještě nejsou zvětšené - tedy ve fázi, kdy jejich postižení ještě není morfologickými zobrazovacími metodami diferencovatelné. Proto se ve vyspělých zemích FDG-PET čím dále častěji využívá v onkologické praxi a v mnoha situacích je již nepostradatelným pomocníkem. Existence více než 10.000 prací o FDG-PET za posledních několik let umožnila určit řadu indikací splňujících kritéria medicíny založené na důkazech (EBM = evidence-based medicine). Současný konsensus [1] na základě meta-analýzy 21 prací zahrnujících 924 pacientů definuje dle kritérií EBM v případě karcinomu prsu FDG-PET jako „pravděpodobně klinicky užitečnou“ pro N-staging nádorů větších než 2 cm, „použitelnou v individuálních případech“ pro diferenciální diagnózu benigní/maligní a pro M-staging a „dosud chybějící data“ pro diagnostiku recidivy a pro monitorování efektu chemoterapie. Od srpna 1999 je FDG-PET dostupná rovněž v České republice [2]. Karcinom prsu u nás dosud nepatří k častým indikacím

FDG-PET a představuje jen 6 % z celkového počtu onkologických vyšetření trupu.

Cíl práce

Během prvního 1,5 roku provozu PET centra byla provedena stovka vyšetření pro karcinom prsu. Cílem práce je prostřednictvím dotazníků, rozeslaných indikujícím lékařům, vyhodnotit dopad FDG-PET na další diagnostický a terapeutický postup u pacientů s karcinomem prsu. Na základě toho poté diskutovat o nejužitečnějších indikacích k FDG-PET, zvláště ve vztahu k hladinám onko-markeru CA 15-3.

Materiál a metoda

Charakteristika souboru:

Výchozí soubor představuje všech 98 pacientů, u nichž bylo v období 18.10.1999 – 17.4.2001 provedeno 105 vyšetření metodou FDG-PET pro karcinom prsu dle žádanky. Všem jejich 64 ošetřujícím lékařům ze 23 zdravotnických zařízení z celé republiky byl 25.4.2001 rozeslán dotazník zaměřený především na získání doplňujících údajů o důvodu indikace k PET, o histologickém nálezu, o léčbě, o výsledcích dalších vyšetření a o dalším osudu pacientů po PET. Do prvotní analýzy vstoupilo všech 66 dotazníků (63 %) od 37 respondentů

(58 %) ze 17 zdravotnických zařízení (74 %), které byly navrženy do 6.8.2001. Následně byla vyřazena čtyři vyšetření, která nebyla indikována v souvislosti s karcinomem prsu (1x metastáza kolorektálního karcinomu do prsu, 3x mastektomie v anamnéze, avšak indikace k vyšetření pro jiné onemocnění). Celkem tedy bylo analyzováno 62 vyšetření.

Vyšetření FDG-PET:

Vyšetření probíhalo zavedeným standardním rutinním postupem. Po šesti- a vícehodinové lačnění bylo intravenózně aplikováno s ohledem na hmotnost pacienta 328 – 691 (539 ± 63) MBq FDG. Po 40 – 123 (65 ± 14) minutách odpočinku na lůžku bylo zahájeno snímání v typickém rozsahu od baze lební pod inguiny na specializované kameře ECAT EXACT (Siemens/CTI). Snímání emisních dat ve 2D režimu trvalo 5,6 až 6,5 minuty pro každou polohu lůžka. Snímání transmisních dat pro korekci absorpce trvalo 3,5 – 6,5 minuty pro každou polohu lůžka v závislosti na aktivitě externích radionuklidových zdrojů. Tomografické vrstvy byly iterativně rekonstruovány a po reorientaci vizuálně vyhodnoceny také s využitím pseudotřírozměrné prezentace (MIP).

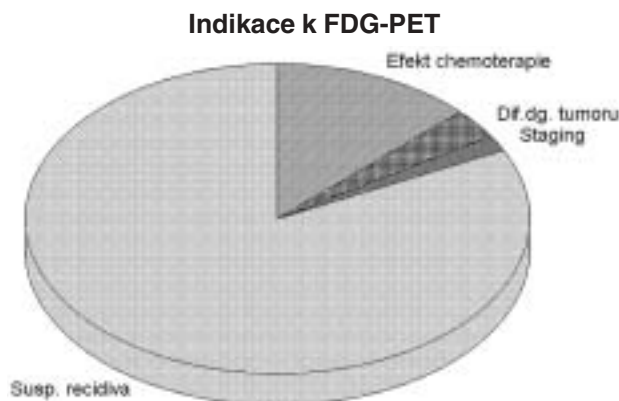
Statistické zpracování:

Data byla zpracována pomocí programu Statistica 5.5 (StatSoft). Využity byly standardní testy: nepárový t-test, Mann-Whitney U test a chí-kvadrát test (s i bez Yatesovy korekce na nízké četnosti).

Výsledky

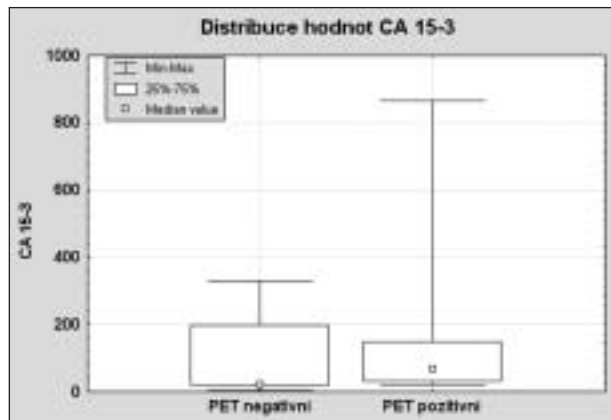
Nejčastější indikací k FDG-PET byla v 51 případech suspektní recidiva karcinomu prsu. Ostatní indikace zahrnovaly 2x charakterizaci nejasného ložiska v prsu, 1x předoperační staging u známého karcinomu prsu a 8x kontrolu efektu chemoterapie (obr. 1). U těchto ostatních indikací v součtu indukovala PET další vyšetření u 3/9 případů (33,3 %). U 1/8 případů (12,5 %) vedla PET ke změně terapie. U suspektní recidivy indukovala PET další vyšetření u 24/40 případů (60,0 %) a změnu terapie u 27/45 případů (60,0 %). V našem souboru vyšetření pro suspektní recidivu vedla PET k významně většímu počtu změn terapie než v souboru zbývajících indikací (chí-kvadrát test: $p = 0,013$; po Yatesově korekci na nízké četnosti $p = 0,036$). Při podobném porovnání dopadu na indukci dalších vyšetření nejsou odchylky statisticky významné.

Obr. 1: Rozložení indikací k FDG-PET ve studovaném souboru.



U nejčastější skupiny se suspekci na recidivu karcinomu byl důvodem indikace FDG-PET růst onko-markerů v 25 případech, suspektní lokální recidiva ve 4 případech, suspektní metastáza ve 35 případech a jiný důvod ve 4 případech. Důvody byly někdy i vícečetné. V případech indikovaných pro rostoucí onko-markery PET indukovala další vyšetření u 15/20 případů (75,0 %). U 16/22 případů (72,7 %) vedla PET ke změně terapie. U suspektní metastázy indukovala PET další vyšet-

Obr. 2: Znárodnění rozložení hodnot onko-markeru CA 15-3 ve skupině FDG-PET negativních a pozitivních vyšetření. Signifikantní odchylky mezi skupinami nejsou patrné ($p > 0,20$).



ření u 16/29 případů (55,2 %) a změnu terapie u 18/33 případů (54,5 %).

Ve 35 případech byly dostupné hladiny onko-markeru CA 15-3. Pro účely jejich porovnání s nálezy při PET, byly tyto nálezy rozděleny do dvou skupin: „pozitivní“, kam byly zařazovány jen zřetelně patologické nálezy a „negativní“, kam byly zařazovány jak zcela fyziologické nálezy, tak také pozitivní nálezy netypické pro neoplasii. Rozložení hodnot CA 15-3 pro obě skupiny je patrné z obr. 2. Mezi PET pozitivními a negativními nálezy nebyly nalezeny významné odchylky v hodnotách CA 15-3: $p > 0,2$ (Mann-Whitney U test), $p > 0,39$ (nepárový t-test).

U 44 pacientů byl známý trend CA 15-3 a byl respondenty klasifikován jako „rostoucí“ nebo „nerostoucí“. Výsledek porovnání trendu s PET nálezem je uveden v tabulce 1. Byla nalezena významně vyšší četnost PET pozitivních nálezů u případů s rostoucími hladinami CA 15-3 než je tomu u nerostoucích hladin: $p = 0,001$ (chí-kvadrát test), $p = 0,003$ (po Yatesově korekci na nízké četnosti).

Zajímavé je také porovnání dopadu PET na změnu terapie v závislosti na trendu hodnot onko-markeru CA 15-3 (tab. 2). U skupiny s rostoucími hladinami PET indukovala změnu terapie významně častěji než v případech nerostoucích hladin CA 15-3: $p = 0,002$ (chí-kvadrát test), $p = 0,004$ (po Yatesově korekci na nízké četnosti). Při podobném porovnání dopadu na indukci dalších vyšetření nejsou odchylky statisticky významné.

Pro ilustraci uvádíme příklad pacientky 4 roky po mastektomii a po reoperaci před rokem pro lokální recidivu. FDG-PET byla indikována pro rostoucí hladiny CA 15-3 při negativitě ostatních vyšetření. PET odhalila ložisko výrazně zvýšené kon-

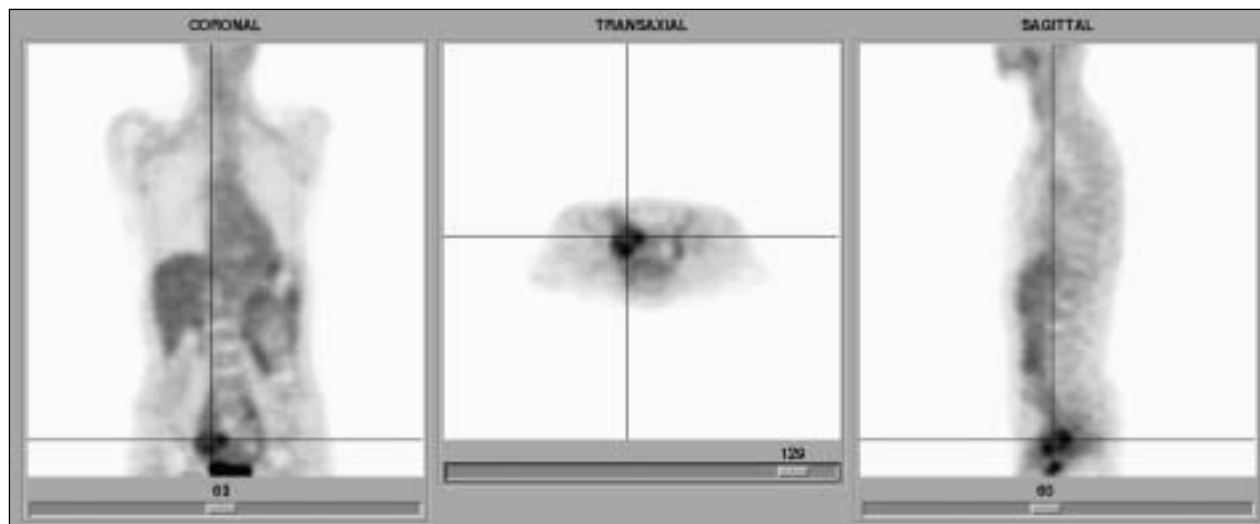
Tab. 1: Porovnání trendu růstu onko-markeru CA 15-3 s pozitivitou FDG-PET ($p = 0,001$)

		PET	
		Negativní	Pozitivní
CA 15-3	Rostoucí	6	16
	Nerostoucí	17	5

Tab. 2: Porovnání dopadu FDG-PET na následnou terapii v závislosti na trendu růstu onko-markeru CA 15-3 ($p = 0,002$).

		PET indukovala změnu terapie	
		Ano	Ne
CA 15-3	Rostoucí	15	5
	Nerostoucí	5	15

Obr. 3: FDG-PET: koronární, transverzální a sagitální řez vedený ložiskem hypermetabolizmu glukózy v místě předpokládaného uložení pravého ovaria. Osový kříž představuje průsečnici zbývajících dvou rovin. Při dolním okraji koronárního a sagitálního řezu se fyziologicky zobrazuje část močového měchýře.



zumpce glukózy s ametabolickým centrem v pravé jámě kyčelní (obr. 3). Při chirurgickém řešení byla prokázána metastáza lobulárního karcinomu mammy do ovaria.

Diskuze

Potěšujícím zjištěním je poměrně vysoká návratnost dotazníků (63 %). Bohužel typicky byly dotazníky vyplněny jen neúplně, takže původní záměr komplexního vyhodnocení bylo možno naplnit jen z části. Za největší nevýhodu lze považovat nedostatečný počet histologických verifikací nálezů a krátkou dobu sledování pacientů. Práce tak postrádá obvyklý „zlatý standard“. Nicméně přináší vzájemné porovnání mezi většími indikačními skupinami a tak lze dovodit, ve kterých klinických situacích byla FDG-PET nejprínosnější.

Pokud se týká recidivy karcinomu prsu, zmiňovaná meta-analýza [1] identifikovala pouze dvě práce splňující kritéria průkaznosti: Bender a kol. [3] u 75 pacientů se suspektní recidivou porovnával výtěžnost FDG-PET s morfologickým zobrazením (CT-MRI) a nálezy verifikoval histologicky. Poměr správně identifikovaných lézí PET : CT-MRI byl 16 : 10 pro lokální recidivu, 28 : 17 pro postižení uzlin, 15 : 6 pro kostní metastázy, 5 : 5 pro plicní metastázy a 2 : 1 pro jaterní metastázy. Moon a kol. [4] zjistil u 57 pacientů s podezřením na recidivu 93% senzitivitu a 79% specifitu FDG-PET. Ve srovnání s jinými orgány byla nejnižší citlivost pro metastázy ve skeletu.

Na rozdíl od nedostatku publikovaných prací se naši indikující lékaři výrazně orientovali právě na včasnou diagnostiku recidivy onemocnění. FDG-PET prováděná pro suspektní recidivu vedla s významně větším terapeutickým dopadem ve srovnání se skupinou ostatních indikací. Zdá se tedy, že v podmínkách rutinní české onkologické praxe je u karcinomu prsu včasná recidiva největším diagnostickým problémem a indikace k FDG-PET je velmi účelná, neboť mění léčebný postup u třech případech z pěti. V podskupině pacientů s elevací onkomarkerů byl dokonce léčebný dopad téměř u 3/4 případů.

V případě nejčastěji testovaného onko-markeru CA 15-3 se nepodařilo nalézt významnou vazbu mezi jeho hladinami

a pozitivitou FDG-PET. Na rozdíl od absolutní hodnoty je významnější dynamická informace: rostoucí hladiny jsou spojeny se zřetelně výrazně častější pozitivitou PET než stabilní či klesající hladiny. Podobná vazba byla nalezena i pro léčebný dopad FDG-PET. Z uvedeného vyplývá, že pacienti s rostoucími hladinami CA 15-3 jsou vhodnou indikační skupinou k FDG-PET, neboť nález bývá často pozitivní a vede ke změně terapie.

Závěr

Na základě dotazníkové akce představuje práce retrospektivní analýzu FDG-PET prováděných pro karcinom prsu. Výsledky ukazují, že nejčastější indikací k vyšetření je v případě karcinomu prsu suspektní recidiva onemocnění. Právě v této skupině je patrný velký vliv FDG-PET na další terapeutické rozhodování (60 %). Nebyl nalezen vztah mezi pozitivitou FDG-PET a absolutními hladinami CA 15-3, naopak velmi silná vazba existuje u nárůstu hladin. U pacientů s rostoucími hladinami změnilo vyšetření terapeutický postup u téměř 3/4 případů. Dle našich zkušeností lze považovat zařazení FDG-PET do rutinních diagnostických algoritmů u karcinomu prsu za velmi přínosné, a to jak v situacích rostoucích hladin CA 15-3, tak i u suspektní recidivy tohoto zločinného onemocnění.

Poděkování patří všem respondentům, bez jejichž ochoty vyplnit dotazník by tato práce nemohla vzniknout: J.Abrahánová (Praha), L.Betlachová (Praha), Z.Burianová (Praha), I.Bustová (České Budějovice), J.Cvejnová (Liberec), T.Černá (Praha), J.Honová (Praha), L.Hussarová (Praha), M.Chodacká (Chomutov), M.Jirková (Praha), J.Kolář (Praha), J.Král (Ústí nad Labem), E.Kubala (Praha), M.Kubecová (Praha), L.Lipská (Praha), J.Macháček (Olomouc), P.Mareš (Praha), J.Možný (Benešov), V.Müller (Náchod), R.Neumanová (Brno), I.Paďourová (Praha), L.Petruželka (Praha), J.Pospíšil (Praha), J.Prausová (Praha), L.Prokop (Praha), O.Příbylová (Praha), M.Schejbalová (Praha), J.Schützner (Praha), V.Stará (Praha), G.Šimonová (Praha), V.Štadlman (Praha), V.Tomancová (Praha), K.Trsková (Praha), Z.Vojtěch (Praha), M.Vošmik (Praha), A.Vrabcová (Praha), J.Zámečník (Praha), L.Zedníček (Praha).

Literatura

1. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1707-1723.
2. Bělohávek O, Táborská K, Šimonová K, Janeba D. Klinické využití pozitronové emisní tomografie - pětiletá zkušenost. *Praktický lékař* 2000; 80:503-506.

3. Bender H, Kirst J, Palmado H, et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anti-cancer Res* 1997; 17:1687-1692.
4. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:431-435.

GLIOMATÓZA MOZKU - VZÁCNÉ A OBTÍŽNĚ DIAGNOSTIKOVATELNÉ MALIGNÍ ONEMOCNĚNÍ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU. PŘEHLED LITERATURY A KAZUISTIKA DĚTSKÉHO PACIENTA

GLIOMATOSIS CEREBRI - A RARE AND NOT-EASILY ASCERTAINABLE MALIGNANT DISEASE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. LITERATURE REVIEW AND A CASE REPORT IN A CHILD

KEPÁK T.¹, HORÁK D.², LŽIČAŘOVÁ E.³, PAVELKA Z.¹

1 ODDĚLENÍ DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO, DĚTSKÁ NEMOCNICE JGM

2 KLINIKA DĚTSKÉ RADIOLOGIE FN BRNO, DĚTSKÁ NEMOCNICE JGM

3 PATOLOGICKO - ANATOMICKÝ ÚSTAV, FN U SV. ANNY, BRNO

Souhrn: Gliomatóza mozku (GC) je vzácné a obtížně diagnostikovatelné maligní onemocnění centrálního nervového systému. Histopatogeneze onemocnění není dosud objasněna. Morfologický obraz GC může být identický s gliomy nízkého stupně malignity, biologickými vlastnostmi však GC patří mezi maligní nádory vysokého stupně malignity. Prognóza onemocnění je velmi špatná. Úspěšná léčba v současnosti neexistuje. Autoři přinášejí unikátní kazuistiku sedmiletého chlapce s bithalamickým difúzním gliomem, na níž demonstrují obtížnost diagnostiky GC.

Klíčová slova: gliomatóza mozku, difúzní gliomy, bithalamické postižení, děti, centrální nervový systém, incidence, chemoterapie, radioterapie, antiangiogenní terapie

Summary: Gliomatosis cerebri (GC) represents a rare and not-easily ascertainable malignant disease of the central nervous system. Histopathogenesis of the disease remains not yet clarified. Morphological appearance of GC may be identical with that of low-grade gliomas. However, by means of its biological behaviour GC appertains to high-grade malignant tumors. The prognosis of GC remains poor. There is no successful treatment at present. The authors present an unique case report of a seven year old boy with bithalamic diffuse glioma demonstrating difficulties with the establishment of the diagnosis of GC.

Key words: gliomatosis cerebri, diffuse gliomas, bithalamic involvement, childhood, central nervous system, incidence, chemotherapy, radiotherapy, antiangiogenesis

Úvod

Gliomatóza mozku (gliomatosis cerebri, GC) je vzácné a obtížně diagnostikovatelné maligní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). V česky psané literatuře se problematika GC vyskytuje vzácně (databáze Bibliographia Medica Československa). Kazuistiku dospělého pacienta s postmortem stanovenou diagnózou GC publikovali v roce 1996 Bartoš a spol. (2), kazuistika u dítěte dosud publikována nebyla. V následujícím textu přinášíme přehled aktuální literatury k tématu a kazuistiku, s jejíž pomocí demonstrujeme obtížnost stanovení diagnózy GC.

Definice

Gliomatóza mozku - ICD-0 kód 9381/3 - je vzácná forma primárního gliálního nádoru centrálního nervového systému. Pro GC je charakteristické infiltruující postižení rozsáhlé oblasti mozku astrocytárními, méně často oligodendroglialními elementy v různých stadiích zralosti při minimální destrukci preexistující cytoarchitektury (27). Postižení supratentoriální části mozku je většinou bilaterální, GC často postihuje i infratentoriální struktury a může se šířit i do krční míchy. Termín gliomatosis cerebri zavedl Nevin v roce 1938 (29). Histopatogeneze onemocnění dodnes není zcela jasná. Svědčí o tom i fakt, že GC byla ve WHO klasifikaci do roku 1993 řazena mezi nediferencované a embryonální nádory CNS (53), od roku 1993 je zařazena mezi neuroepiteliální nádory neznámého původu (22,23). Mezinárodní klasifikace dětských nádorů (ICCC, 1996) ovšem řadí GC mezi astrocytomy (25).

Biologickými vlastnostmi patří GC mezi maligní nádory vysokého stupně malignity (WHO stupeň III a IV) (27).

Incidence

GC je velmi raritní onemocnění. Přesné údaje o incidenci nejsou vzhledem k nedostatku rozsáhlejších epidemiologických studií k dispozici. Jennings a spol. publikovali v roce 1995 dosud největší studii hodnotící 160 případů GC dle postmortem nálezů (20). Z jejich práce vyplývá, že GC může postihnout všechny věkové skupiny počínaje novorozeneckým věkem. Nejvyšší incidence dosahuje ve věkové skupině 40-49 let. Obě pohlaví jsou postižena rovnoměrně, u mužů se GC vyskytuje v o něco dřívějším věku (20).

V České republice bylo v letech 1990-1998 registrováno (data NOR) 15 případů gliomatózy mozku, z toho pouze 1 případ u dítěte mladšího 15 let (17).

Celkový počet hlášených novotvarů za 1 kalendářní rok v České republice postupně v období 1990-1998 narůstal z výchozích 44 713 hlášených případů v roce 1990 na 58 234 v roce 1998. (31).

Gliomatóza tak představuje pouze asi 0,032 % všech hlášených novotvarů, což odpovídá incidenci přibližně 0,18 případu na 1 milion obyvatel ročně.

Biologické vlastnosti a histogeneze

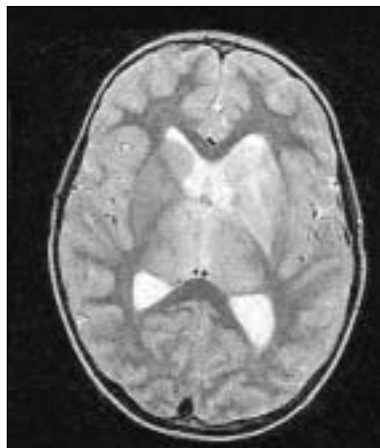
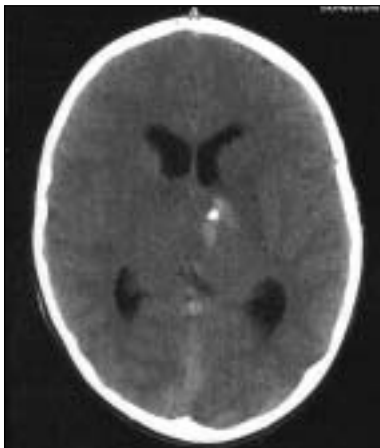
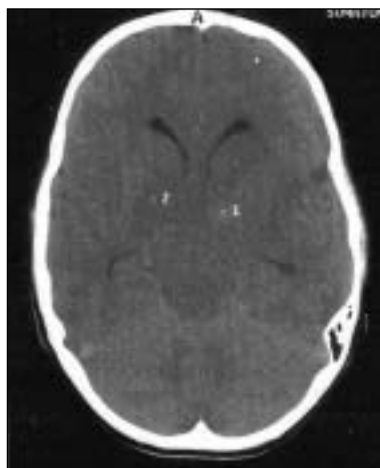
Histopatologickým buněčným elementem GC jsou gliální buňky připomínající v typickém případě astrocyty (27). Mitotická aktivita těchto buněk je variabilní, mikrovaskulární proli-

ferace obvykle chybí. Pravidlem je buněčná variabilita jak mezi jednotlivými případy GC, tak i v rámci jedné nádorové léze (27). Vyskytnout se mohou jak astrocytární, tak i gemistocytární elementy (30). Histologicky je možné rozlišit dva typy GC. Typ I - infiltrativní - představuje klasickou verzi infiltrativně rostoucího nádoru se zvětšením preexistujících mozkových struktur bez vytváření ohraničeného nádorového ložiska. Typ II - tumoriformní - je kromě difúzního postižení charakterizován přítomností zřejmé nádorové hmoty obvykle

charakteru maligního gliomu (27). Morfometrické studie ukazují, že většina buněčných struktur GC je srovnatelná se strukturami, které se vyskytují v periférii astrocytomů nízkého stupně malignity (10). U Typu II však mohou mít nádorové léze rysy gliomů vysokého stupně malignity (27). Imunohistochemické vyšetření GFAP a S-100 proteinu je zpravidla slabě pozitivní, negativita však nevyklučuje GC, zvláště v případě biopsických vzorků (27,10). Proliferační potenciál buněčných elementů GC je jen lehce vyšší než u difúzních ast-

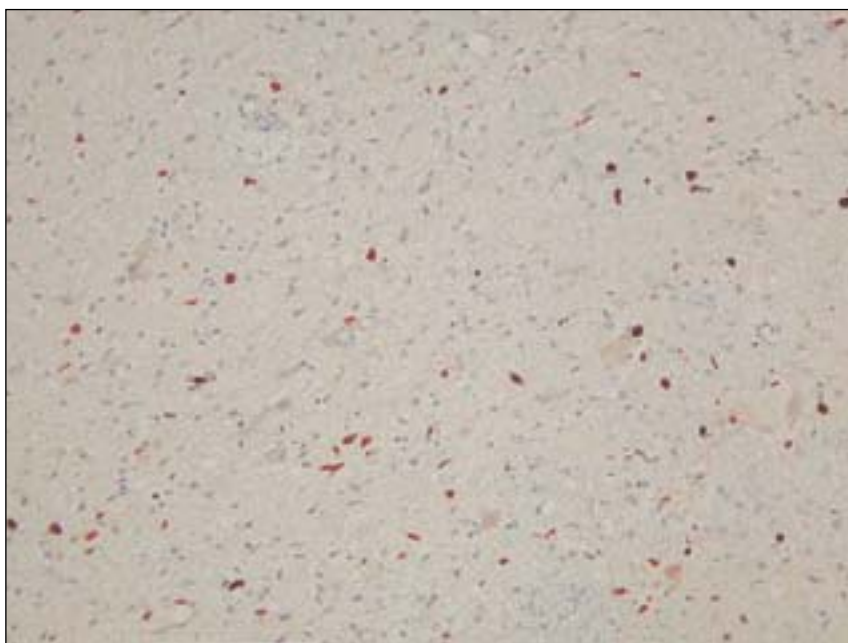
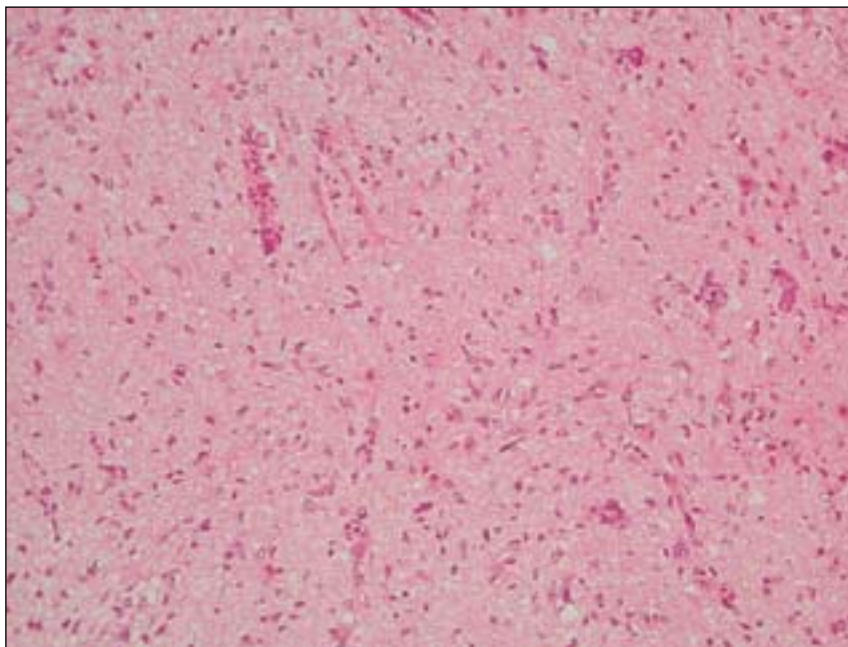
Obr. 1.: CT a MRI před léčbou. (A) CT nativní obraz: hypodenzní infiltrativní proces v oblasti bazálních ganglií a mozkového kmene, zašlá cisterna ambiens. (B) CT nativní obraz: kalcifikace v oblasti levého thalamu, v okolí patrné hyperdensity (37HU). (C) MRI nativní obraz, T2, axiální řez: v T2 hyperintenzní proces infiltrující oboustranně thalamy, caput nuclei caudati, globus pallidus, putamen, capsula interna vlevo. (D) MRI postkontrastně Gd-DTPA iv, T1 FLASH 3D MTC: bez známek sycení postkontrastně. (E) MRI nativní obraz, FLAIR, koronární řez: difúzní proces infiltrující oboustranně oblast bazálních ganglií (proces šetří přední komisuru) a temporální laloky – parahipokampální gyri, hyperintenzity v T2

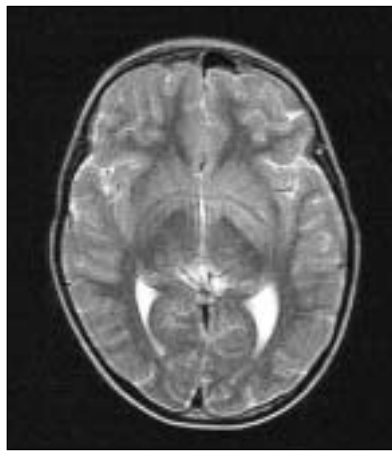
▼ 1A, 1B, 1C



Obr. 2.: (A) HE, zvětšeno 200x. Mozková tkáň infiltrovaná nízc buněčným gliálním nádorem nízkého stupně malignity. (B) Ki-67, zvětšeno 200x. Jaderná pozitivita (hnědá barva) znázorňuje všechny buňky s jádry mimo G0 fázi.

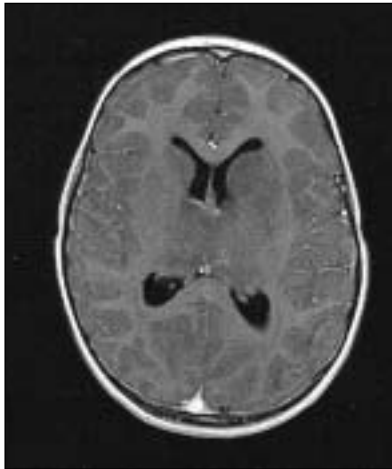
▼ 2A, 2B





▲ 3A, 3B, 3C

1D, 1E ►



Obr. 3.: MRI mozku po léčbě. (A) MRI – ratio, T1, sagitální řez: hypointenzní obraz nádorové infiltrace temporálního laloku vlevo. (B) MRI – nativní obraz, T2, axiální řez v úrovni přední komisy: rozsah infiltrativního tumoru v porovnání s úvodním vyšetřením je méně rozsáhlý. (C) MRI – nativní obraz, FLAIR: lehká regrese nálezu ve srovnání s úvodním vyšetřením

rocytomů nízkého stupně malignity (grade I- II) a významně nižší než u astrocytomů vysokého stupně malignity (grade III-IV) (15).

Ojedinelé cytogenetické analýzy u GC ukazují nejčastěji karyotyp 4, XY, del(6)(q25), del(14)(q21), der(15;21)(q10,q10), add(18)(q22), del(19)(p12), add(20)(p13), -21. Malá část buněk nese 88 chromosomů se zdvojením tohoto abnormálního karyotypu. Tento nález podporuje klonální teorii vzniku nádoru z jedné výchozí maligní buňky. Navíc s výjimkou delecce na chromosomu 6 se uvedené chromozomální změny nevyskytují u astrocytomů, což by mohlo podporovat teorii, že GC je samostatnou nosologickou jednotkou mozkových nádorů (16). Histopatogeneze GC je zatím nejasná. Na jedné straně vykazují elementy GC některé shodné fenotypické znaky s astrocytomy, naproti tomu cytogenetické nálezy i případy GC s buňkami typu oligodendrogliie (11) svědčí proti teorii, že by GC byla difúzní variantou astrocytomu. K objasnění histogeneze GC by mohly přispět další molekulárně genetické studie.

Klinické projevy

Klinické příznaky GC jsou nespecifické. Jennings a spol. analyzovali data od 139 pacientů (20). Nejčastějším klinickým projevem byla hemipareza a jiné léze kortikospinálních drah (58%), demence (44%), bolesti hlavy (39%), křeče (38%), postižení hlavových nervů (37%), příznaky intrakraniální hypertenze a edém papil očních nervů (34%), poruchy mozečkových funkcí (33%), kvalitativní poruchy vědomí, např. letargie (20%), poruchy chování včetně změn psychotických (19%), výpady senzorických funkcí a parestázie (18%), poruchy zraku (17%), bolesti jiné než bolesti hlavy (3%) a myelopatie (1,4%).

Průběh onemocnění GC je většinou velmi rychlý a zpravidla

fatální a diagnóza bývá nezdědka stanovena až postmortem (19). Některé práce naznačují, že příčinou některých klinických projevů, především demence, může být i funkční odpojení mozkové kůry v důsledku infiltrativního růstu nádoru (33).

Diferenciální diagnóza

Klinické příznaky GC jsou nespecifické a podobné symptomatologii celé řady jiných nádorových i nenádorových onemocnění CNS, které je nutné diferenciativně diagnosticky odlišit. Z nádorových afekcí nejčastěji zvažujeme gliomy vysokého stupně malignity (glioblastoma multiforme, anaplastické astrocytomy), gliomy nízkého stupně malignity a nespecifické astroglitické proliferace. Z nenádorových afekcí potom především demyelinizační léze – u dospělých nejčastěji sclerosis multiplex, u dětí leukodystrofie.

Diagnostika

Diagnostika GC je velmi obtížná a je založena na kombinaci radiologického nálezu a histopatologického vyšetření.

Počítačová tomografie (CT) i magnetická rezonance (MRI) ukazují infiltrativní růst nádoru se zvětšením postižených mozkových struktur, obvykle bez známek jejich destrukce (36, 6, 40, 26). Typicky je postižena bílá mozková hmota v oblasti capsulae internaie a přilehlých oblastí mozku se šířením směrem do mozkového kmene. Obvykle jsou postiženy obě dvě mozkové hemisféry a corpus callosum. Nádorová léze nejvíce známe hemoragií, po podání kontrastní látky nedochází k sycení, zřídka jsou přítomny kalcifikace (52).

Nález na CT je zpravidla diskrétnější a topograficky menší než nález na MRI. Základní zobrazovací metodou v diagnostice GC je tedy MRI. Metodou volby při vyšetřovacím algoritmu pacientů s podezřením na GC je FLAIR MRI sekvence, která

dokáže nejpřesněji rozlišit ohraničení nádorových lézí (7). Nověji se do algoritmu vyšetření zavádí také pozitronová emisní tomografie (PET).

Nejčastěji postiženými částmi mozku jsou: cerebrum (76%), mesencefalon (52%), pons varoli (2%), thalamus (43%), bazální ganglia (34%), mozeček (29%), prodloužená mícha (13%), hypothalamus (9%), optický nerv a chiasma opticum (9%) a krční mícha (9%). Pokud jsou postiženy mozkové hemisféry, vždy je postiženo centrum semiovale, cortex je infiltrován v 19%, leptomeningy v 17% (20).

Závažnost klinického nálezu nemusí korespondovat s nálezem radiologickým - u pacientů s identickým radiologickým postižením se může klinický nález výrazně lišit (28).

Pro stanovení diagnózy GC je nutná kombinace radiologického nálezu s histologickým vyšetřením bioptického vzorku. Definitivní potvrzení diagnózy však často přináší až nekropťické vyšetření mozku při sekci (30,50). I pro zkušeného radiodiagnostika a neuropatologa může být rozlišení mezi GC a jinými (zpravidla maligními) difúzními infiltrujícími afekcemi CNS obtížné (9).

Léčebné možnosti

V současné době neexistuje úspěšná standardní léčba GC. Léčebný postup je individuální a závisí na rozsahu onemocnění a stavu pacienta.

Radikální neurochirurgický zákrok je u dětí s gliálními tumory vysokého stupně malignity spojen s lepší prognózou (34,51). Vzhledem k difúznímu postižení u GC není však zpravidla radikální operace možná.

Metodou volby u dospělých pacientů je radioterapie, která vede většinou k dočasné stabilizaci nemoci eventuelně k přechodnému zlepšení klinické symptomatologie. Horst a spol. publikovali v roce 2000 výsledky léčby 17 pacientů s GC - u 50% z nich dosáhli radioterapií zlepšení příznaků po dobu delší 6 měsíců, celkové přežití bylo 23,8 měsíce (rozmezí 8-42 měsíců) od prvních příznaků nemoci (18).

V dětském věku je však radioterapie spojena s nezanedbatelnou neurotoxicitou, která je tím větší, čím je dítě mladší. Nejtěžší poruchy neurokognitivních funkcí se vyskytují u dětí léčených ve věku mladším 3 let, střední stupeň postižení je u dětí 3-7 let starých, pacienti starší 7 let jsou postiženi nejméně (32, 5). Zkušenosti s použitím chemoterapie v léčbě GC jsou limitované a opírají se spíše o jednotlivé kazuistiky (11).

Vycházíme-li ze zkušenosti s chemoterapií gliomů vysokého stupně malignity, jako dosud nejefektivnější kombinace se jeví podání cisplatinu a BCNU, efekt byl prokázán i při podávání karboplatiny (13, 1, 45). Nadějných výsledků bylo dosaženo monoterapií Temozolomidem (47). Přínos vysoce dávkované chemoterapie nebyl u gliomů vysokého stupně malignity prokázán (14, 46).

Nadějně se jeví i některé studie s použitím antiangiogenních léků u gliomů vysokého stupně malignity (12). Jejich úspěšnost či neúspěšnost však nebyla dosud dostatečně hodnocena.

Prognóza

Prognóza GC je velmi nepříznivá. Jennings a spol. analyzovali přežití v souboru 124 pacientů. 52% pacientů zemřelo do 12 měsíců od prvních příznaků nemoci, 63% do 24 měsíců a 73% do 3 let. (20) Prognóza je tak zcela srovnatelná s prognózou pacientů s gliomy vysokého stupně malignity - zde je medián do progresu 14 měsíců a celkové přežití po 5 letech je pouze 36% (8). Prognosticky nepříznivé je u GC zvýšení Ki-67 indexu ve tkáni nádoru. Byla nalezena statisticky významná korelace mezi hodnotou Ki-67 indexu a délkou přežití (21). U rozsáhlého difúzního postižení CNS mohou fokální hodnoty Ki-67 indexu dosáhnout až 30%. (4)

Kazuistika

Sedmiletý chlapec bez rodinné onkologické zátěže, dosud zdravý, si asi 14 dní stěžuje na bolesti hlavy, únavu, několikrát

zvrací, spíše ráno. Pro akutně vzniklou parézu n. abducens I.dx. je přijat na dětskou neurologickou kliniku. Na očním pozadí jsou prominence papil nn. optici do ID, nepravidelné plnění cév a ojedinělé čárkovité hemoragie. Neurologicky je přítomna pouze paréza n. abducens vpravo, EEG je bez lateralizace, bez epileptické aktivity. Somatický nález je v normě, Karnofsky index (KI) 90%. Vstupní psychologické vyšetření (premorbidní) není k dispozici.

Je provedeno CT mozku a následně MRI mozku s nálezem rozsáhlého difúzního procesu postihujícího oba thalamy, nuclei caudati, bazální ganglia. Proces se kaudálně šíří do obou hipokampů a amygdal a dále paramediálně do střední jámy, kde infiltruje oba temporální laloky, postihuje i oblast kolem obou a. cerebri media a kolem odstupů a. cerebri inferior. Dorzálně infiltruje tectum a zadní část mesencefala, dosahuje až ke stropu IV. mozk. komory. Tumor je lehce hypointenzní v T1, postkontrastně se nesyť. V T2 a FLAIRu je hyperintenzní. Komorový systém je prostorný a lehce defigurovaný. Proces působí málo významnou obstrukci foramen Monroi. N. abducens vpravo je v těsné souvislosti s procesem. V CT obraze je v oblasti levého thalamu patrná drobná kalcifikace velikosti 2x7mm s okolní hyperintenzitou v rozsahu asi 3,8x2,1 cm, v MRI obraze nejsou kalcifikace patrné. Nález odpovídá gliomatóze mozku (obr. 1.). Rozsáhlý radiologický nález nekorresponduje s mírnou neurologickou symptomatologií.

Okamžitě je zahájena antiedematózní terapie Diluranem, poté již nejsou klinické známky zvýšeného intrakraniálního tlaku patrné. Chlapec je předveden na indikační interdisciplinární komisi s účastí onkologa, neurochirurga, radiologa. Je indikována stereotaktická biopsie z levého thalamu, která je následně provedena v celkové anestezii bez komplikací. Peroperační intrakraniální tlak v mozkové komoře je 25 cm vodního sloupce - odpovídá intrakraniální hypertenzi.

Histologické vyšetření 3 bioptických vzorečků (všech odebraných z oblasti levého thalamu) ukazuje mozkovou tkáň infiltrovanou níže buněčným gliálním nádorem nízkého stupně malignity, bez známek destruktivního růstu, ne zcela jednoznačně klasifikovaným, nejbližší difúznímu astrocytomu. Buněčná jádra jsou převážně mírně protáhlá nebo okrouhlá, s mírnými nepravidlostmi tvaru, bez výrazné hyperchromázie a bez patrné mitotické aktivity, s náznaky kupení perivaskulárně, s mikrokalcifikacemi kolem jemných kapilár, bez přítomnosti nekrózy a mikrovaskulární proliferace. Léze je poměrně málo buněčná. Kalcifikace a kapiláry lehce napodobují oligodendrogliom. Z bioptického pohledu nelze klinicky zvažovanou diagnózu gliomatosis cerebri vyloučit (obr. 2.). Proliferační potenciál byl hodnocen IMH reakcí s Ki-67 (Dako). GFAP exprese není přítomna, je zřetelná jen v pozadí - populace astrocytů. S100 protein v některých elementech je lehce pozitivní. Vyšetření p53 imunohistochemicky neukazuje výraznou jednoznačně pozitivní reakci. Cytogenetická analýza nebyla pro malé množství bioptovaného materiálu provedena.

Po stanovení histologie je zahájena chemoterapie dle protokolu SIOP 97-02 pro gliomy nízkého stupně malignity (karboplatina 550mg/m² á 21 dní, Vincristin 1,5mg/m² á 7 dní). Chemoterapii chlapec toleruje klinicky velmi dobře, laboratorně s neutropenií grade I a trombocytopenií grade II dle NCI. Po 6 týdnech terapie dochází k progresi městnání na očním pozadí dle opakovaných vyšetření (papily očních nervů oboustranně po celém obvodu neostře, nad nivoem 1-2D, plnější větvy, vlevo drobné hemoragie), neurologický nález přítomný nezhoršen, dle provedené MRI zůstává rozsah nádorového procesu stacionární, hodnoceno jako NR (žádná odpověď).

Neuspokojivá léčebná odpověď vede ke změně léčebné strategie - je zahájena konkomitantní chemoradioterapie dle individualizovaného protokolu pro gliomy vysokého stupně malignity (44). V průběhu 6 týdnů je aplikována radioterapie lineárním urychlovačem (energie 6MeV) na kraniospinální osu a primární nádorový proces s bezpečnostním lemem s použí-

tím moderní supinační techniky kraniospinální iradiace (41, 42). Celková aplikovaná dávka na nádorový proces byla LD 54,56 Gy, na kraniospinální osu LD 26,56. Spolu se zahájením radioterapie je konkomitantně podáván temozolomid, 2 série 5x200mg/m²/d á 28 dní. Konkomitantní chemoradioterapii snesl bez větších potíží, s mírnou postiradiační dermatitidou grade I, laboratorně neutropenií grade III, trombocytopenií grade III a anemií grade II dle NCI.

6 týdnů po ukončení chemoradioterapie ukazuje kontrolní MRI objemové zmenšení nádorové infiltrace v oblasti thalamů a levého hipokampu, rozsah onemocnění zůstává prakticky beze změn. Hodnoceno jako dosažení minimální částečné remise (v terminologii WHO jde o stabilní onemocnění - SD). V léčbě dále pokračováno 4 bloky postradiační chemoterapie (cisplatinu 3x40mg/m²/d, BCNU 3x40mg/m²/den á 28 dní). Postradiační chemoterapii snesl s trombocytopenií grade IV, neutropenií grade IV, anemií grade III dle NCI, klinicky opakovaně epistaxe, 1x epizoda febrilní neutropenie nízkého rizika, incipientní polyneuropatie. V podání jednotlivých cyklů chemoterapie nedošlo k významným prodlévám (zpoždění jednotlivých cyklů maximálně o 1 týden).

Po 4. blocích postradiační chemoterapie ukazuje MRI stacionární nález ve srovnání s předchozím vyšetřením. Zahájena antiangiogenní terapie - v první fázi nízkou dávkovaným etoposidem per os v dávce 35mg/m²/den po dobu 6 měsíců, kterou toleruje klinicky velmi dobře, laboratorně s neutropenií grade III. Po zajištění preparátu je ve druhé fázi zahájena dlouhodobá léčba Thalidomidem v dávce 100mg/d. Dávka Thalidomidu neeskaloována. Podání Thalidomidu toleruje velmi dobře, na letargii a konstipaci, které představují nejčastější nežádoucími projevy terapie, si nestěžuje. Laboratorní nálezy jsou trvale v mezích normy. V neurologickém obraze přetrvává lehký konvergentní strabismus, mírná polyneuropatie, oční pozadí s fyziologickým nálezem. MRI mozku po 9 měsících antiangiogenní terapie ukazuje trvalý stacionární nález infiltrativního nádorového procesu v oblasti thalamů, bazálních ganglií oboustranně, hipokampu oboustranně. (obr 3.). Terapie Thalidomidem je plánována na dobu celkem 12 měsíců do června 2002.

Chlapec je dnes 21 měsíců od počátku onemocnění, v klinice a neurologicky stabilizovaném stavu, KI 100%. Recentní psychologické vyšetření (cca 18 měsíců od počátku onemocnění) ukazuje v kresebném projevu známky organicity, aktuální úroveň intelektového nadání v horní části populačního průměru, jsou patrné projevy specifických poruch učení (dyslexie, dysgrafie) - zde je možný spolupodíl základního onemocnění, není však možno objektivně srovnat s premorbidní úrovní. Osobnostní charakteristiky jsou bez známek psychopatologie.

Diskuze

Ante mortem diagnostika GC je obtížná. GC postihuje neurochirurgicky těžko přístupné části mozku. Pravidlem bývá pouze malé množství biopsovaného materiálu, který nemusí být reprezentativní pro celou heterogenní nádorovou lézi (48). Histogeneze GC není zcela jasná, morfologický obraz v biopsované části nádorového procesu může být identický s gliomy nízkého i vysokého stupně malignity (27, 10). U našeho pacienta odpovídá histologický nález gliomu nízkého stupně malignity. Pro heterogenní nádorovou populaci s maligním podílem v tumoru však hovoří léčebná odpověď (respektive stabilizace onemocnění) při terapii cílené na gliomy vysokého stupně malignity. Difúzní gliomy nízkého i vysokého stupně malignity tvoří většinu primárních mozkových nádorů (3). Difúzně infiltrující astrocytomy nízkého stupně malignity tvoří 70% gliomů nízkého stupně malignity (39). Gliomy nízkého stupně malignity hypothalamické oblasti a chiasma opticum pak představují 10-15% všech supratentoriálních tumorů u dětí (49). CT a MRI obraz těchto tumorů je velmi podobný obrazu GC, zpravidla však vykazují jistý stupeň syčení po podání kontrastní látky a běžnější je výskyt kalcifikací (49). Anaplastická transformace difúzních gliomů nízkého stupně malignity se vyskytuje až v 79% (43). Prognóza difúzních gliomů je tedy do značné míry nezávislá na stupni malignity. Prognóza dětí s gliomy nízkého stupně malignity a postižením struktury obou thalamů (jak je tomu i u našeho pacienta) je velmi špatná a je srovnatelná s prognózou dětí s glioblastoma multiforme, čtyřleté přežití je udáváno v 0% (37). Podobně jako u gliomů vysokého stupně malignity (včetně GC) zlepšuje prognózu pacientů s neresekovatelnými astrocytomy nízkého stupně malignity jak adjuvantní radioterapie (38), tak i adjuvantní chemoterapie, která je upřednostňována u mladších pacientů (35).

Souhrnem: v případě našeho pacienta nás ke konečné diagnóze GC vede především rozsah a charakter radiologického nálezu (26), průběh onemocnění a částečná odpověď na léčbu pro gliomy vysokého stupně malignity. Histologický nález při limitaci dané malým množstvím získaného biopsického materiálu diagnózu GC taktéž umožňuje, navíc proliferace buněk je při relativně nízké buněčnosti vzorku větší než je obvyklé u gliomů nízkého stupně malignity. Diagnózu gliomu nízkého stupně malignity (v této lokalizaci a rozsahu se stejně závažnou prognózou) však nelze zcela vyloučit.

Výše popsané léčebné schéma chlapec toleruje dosud velmi dobře, kvalita života zůstává velmi dobrá. Doba od diagnózy (21 měsíců) přesahuje medián doby do progresu onemocnění obvyklý u difúzních tumorů s postižením obou thalamů, kde činí pouze 14 měsíců (37). Další prospektivní sledování pacienta je nezbytné, jeho celková prognóza (quoad vitam i quoad sanationem) zůstává velmi vážná, stabilizaci onemocnění při zachování vysoké kvality života považujeme za léčebný úspěch.

Doba od diagnózy (21 měsíců) přesahuje medián doby do progresu onemocnění obvyklý u difúzních tumorů s postižením obou thalamů, kde činí pouze 14 měsíců (37). Další prospektivní sledování pacienta je nezbytné, jeho celková prognóza (quoad vitam i quoad sanationem) zůstává velmi vážná, stabilizaci onemocnění při zachování vysoké kvality života považujeme za léčebný úspěch.

Doba od diagnózy (21 měsíců) přesahuje medián doby do progresu onemocnění obvyklý u difúzních tumorů s postižením obou thalamů, kde činí pouze 14 měsíců (37). Další prospektivní sledování pacienta je nezbytné, jeho celková prognóza (quoad vitam i quoad sanationem) zůstává velmi vážná, stabilizaci onemocnění při zachování vysoké kvality života považujeme za léčebný úspěch.

Závěr

Gliomatóza mozku je vzácné maligní nádorové onemocnění centrálního nervového systému, jehož prognóza je velmi nepříznivá. Diagnostika GC v době záchytu onemocnění je obtížná a je založena na kombinaci zobrazovacího vyšetření (MRI) a histologického vyšetření a vyžaduje interdisciplinární spolupráci onkologa, radiologa, radioterapeuta, neurochirurga a neuropatologa. Klinické projevy onemocnění jsou nespecifické. V současné době neexistuje úspěšná léčba tohoto onemocnění, léčebný postup je nutno volit individuálně s ohledem na kvalitu života. Léčba a dispenzarizace dětí s GC proto patří na specializovanou pediatricko-onkologická pracoviště (24).

Literatura

1. Arenson E, Ater J, Bank J et al: A randomized phase II trial of high dose alkylating agents plus VP-16 in children with high grade astrocytoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:325
2. Bartoš A, Šach J, Janoušková L, Jirásek A: Gliomatosis cerebri - stále zrádná diagnóza. *Čes a slov Neurol Neurochir* 1996; 63 (3): 185-188.
3. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the Central Nervous System. Atlas of Tumor Pathology., Third Series, Fascicle 10. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
4. Cummings TJ, Hulette CM, Longee DC, Bottom KS, Mc Lendon RE, Chu CT: Gliomatosis cerebri: cytologic and autopsy findings in a case involving the entire neuraxis. *Clin Neuropathol* 1999; 18 (4): 190-197

5. Danoff BF, Cowchok S, Marquette C et al: Assessment of the long-term effects of primary radiation therapy for brain tumors in children. *Cancer* 1982;49:1580.
6. Del Carpio-O'Donovan R, Korah I, Salazar A, Melancon D: Gliomatosis cerebri. *Radiology* 1996;198:831-835
7. Essig M, Schlemmer HP, Tronnier V, Hawighorst H, Wirtz R, van Kaick G: Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging of gliomatosis cerebri. *Eur Radiol* 2001; 11 (2):303-308
8. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ et al: Randomized Phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustin and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *J Clin Oncol* 1995;13:112

9. Freund M, Hahnel S, Sommer C et al: CT and MRI findings in gliomatosis cerebri: a neuroradiologic and neuropathologic review of diffuse infiltrating brain neoplasms. *Eur Radiol* 2001; 11(2):309-316.
10. Galatioto S, Marafioti T, Cavallari V, Batolo D: Gliomatosis cerebri. Clinical, neuropathological, immunohistochemical and morphometric studies. *Zentralbl Pathol* 1993; 139: 261-267.
11. Gilmer-Hill HS, Ellis WG, Imbesi SG, Boggan JE: Spinal oligodendroglioma with gliomatosis in a child. Case report. *J Neurosurg* 2000; 92 (1 Suppl):109-113
12. Glass J, Graber M, Nirenberg A: Phase I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma multiforme. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1999;15:996
13. Grossman SA, Wharam M, Sheidler V et al:Phase II study of continuous infusion carmustine and cisplatin followed by cranial irradiation in adults with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *J Clin Oncol* 1997;15 (7):2596-2603.
14. Grovas AC, Boyett JM, Lindsley K et al: Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiopeta and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(2):83-87.
15. Hara A, Sakai N, Yamada H, Tanaka T, Mori H: Assessment of proliferative potential in gliomatosis cerebri. *J Neurol* 1991; 238:80-82
16. Hecht BK, Turc C, Chatel M et al: Chromosomes in gliomatosis cerebri. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;14:149-153
17. Holub J., Jechová M: Databáze Národního onkologického registru; Praha, 2001.
18. Horst E, Micke O, Romppainen ML et al: Radiation therapy approach in gliomatosis cerebri - case reports and literature review. *Acta oncol* 2000; 39 (6):747-751
19. Jayawant S, Neale J, Stoodley N, Wallace S: Gliomatosis cerebri in a 10-year-old-girl masquerading as diffuse encephalomyelitis and spinal cord tumour. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(2):124-6
20. Jennings MT, Frenchman M, Shebab T et al: Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. *J Child Neurol* 1995; 10:37-45.
21. Kim DG, Yang HJ, Park IA et al: Gliomatosis cerebri: clinical features, treatment and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:755-762.
22. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System, World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Springer Verlag. Berlin Heidelberg, 1993.
23. Kleihues P, Cavenee WK: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous system. WHO-IARC Press. Lyon, 2000.
24. Koutecký J, Kavan P, Eckschlagler T, Dembická D, Štěrba J, et al: Současná koncepce pediatricko onkologické péče v České republice garantovaná Pediatricko onkologickou sekcí České onkologické společnosti. *Čes Slov Pediat* 2000, 55 (1):55-57
25. Kramarova E et al: International Classification of Childhood Cancer. IARC Technical Report No 29, 1996.
26. Lee SH, Krishna CR, Zimmerman RA: Cranial MRI and CT. 4th ed. McGraw-Hill, New York, 1999.
27. Lantos PL, Bruner JM: Gliomatosis cerebri. In Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, 2000.
28. Mena IX, Olivares DA, del Brutto OH, Leone-Stay G: Gliomatosis cerebri: clinico-pathological and neuroimaging characteristics and the results of treatment with radiotherapy. *Rev Neurol* 2000; 31 (2):101-106
29. Nevin S: Gliomatosis cerebri. *Brain* 1938; 61: 170-191.
30. Nishioka H, Ito H, Miki T: Difficulties in the antemortem diagnosis of gliomatosis cerebri:report of a case with diffuse increase of gemistocytelike cells, mimicking reactive gliosis. *Br J Neurosurg* 1996; 10:103-107
31. Novotvary 1999. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Praha, 2000.
32. Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB et al.: Long-term sequelae of cancer treatment of the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1987;15:241
33. Plowman PN, Saunders CA, Maisey MN: Gliomatosis cerebri: disconnection of the cortical grey matter, demonstrated on PET scan. *Br J Neurosurg* 1998; 12 (3):240-244.
34. Pollack IF: The role of surgery in pediatric gliomas. *J Neurooncol* 1999;42 (3):271-288
35. Pons MA, Finlay JL, Walker RW et al: Chemotherapy with Vincristine (VCR) and etoposide (VP-16) in children with low-grade astrocytoma. *J Neurooncol* 1992;14:151.
36. Pyhtinen J, Paakko E: A difficult diagnosis of gliomatosis cerebri. *Neuroradiology* 1996; 38:444-448.
37. Reardon DA, Gajjar A, Sanford RA et al.: Bithalamic involvement predicts poor outcome among children with thalamic glial tumors. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29 (1):29-35
38. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW et al.: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989;70:853
39. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR: Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histological type. *J Neurooncol* 1997; 31:273-278
40. Shin YM, Chang KH, Han MH et al: Gliomatosis cerebri:comparison of MR and CT features. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:859-862
41. Slampa P, Seneklova Z, Sterba J et al: The new technique of craniospinal irradiation. *Med Ped Oncol* 2000;35(3):318
42. Slampa P, Seneklova Z, Simicek J et al: The technique of craniospinal irradiation of pediatric patients in supine position. *Radiol Oncol* 2001:in press.
43. Sofietti R, Chio A, Giordana MT et al: Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in adult. *Neurosurgery* 1989; 24:686-692
44. Štěrba J, Pavelka Z, Skotáková J, Kepák T: Aktuální možnosti chemoterapie v léčbě maligních gliomů centrálního nervového systému u dětí. *Čes Slov Pediat* 2001;56 (9):533-538.
45. Štěrba J: Některé aktuální aspekty chemoterapie maligních gliomů centrálního nervového systému u dětí. *Klinická onkologie* 2000;4:112-115
46. Štěrba J, Dembická D, Kořístek Z, Slampa P: Vysoko dávkovaná chemoterapie s podporou hemopoetických kmenových buněk v léčbě vysoce rizikových maligních nádorů centrálního nervového systému u dětí. *Čes Slov Pediat*, 2000;55(1):28-32
47. Stupp R, Ostermann S, Dietrich P-Y et al: Promising survival with concomitant and adjuvant Temozolomide (TMZ) for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000;632.
48. Taratuto AL, Sevlever G, Piccardo P: Clues and pitfalls in stereotactic biopsy of the central nervous system. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:596
49. Tice H, Barnes PD, Goumnerova L et al: Pediatric and adolescent oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1293.
50. Wilson NW, Symon L, Lantos PL: Gliomatosis cerebri: report of a case presenting as a focal cerebral mass. *J Neurol* 1987; 234: 445-447
51. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS et al: Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood:a report of the Children's Cancer Group trial No. CCG-945. *J Neurosurg* 1998; 89 (1):52-59
52. Zimmerman RA: Pediatric supratentorial tumors. *Semin Roentgenol* 1990;25(3):225-248
53. Zulch KJ: Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. World Health Organization. Geneva, 1979.

LÉČBA HODGKINOVY CHOROBY V ROCE 2002

TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE IN 2002

ZPRÁVA Z II. SYMPOZIA O BIOLOGII, PATOLOGII A TERAPII HODGKINOVY CHOROBY, 24. 1. 2002, PRAHA, ZE SETKÁNÍ NĚMECKÉ STUDIJNÍ SKUPINY HODGKINOVY CHOROBY, 21. 3. – 23. 3. 2002, KOLÍN NAD RÝNEM, NĚMECKO, A Z. 8. MEZINÁRODNÍ KONFERENCE O MALIGNÍCH LYMFOMECH, 12. – 15. 6. 2002, LUGANO, ŠVÝCARSKO.

MARKOVÁ J.¹, FELTL D.², KOZÁK T.¹

ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE¹, RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA²
FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

24. 1. 2002 pořádaly Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta UK ve spolupráci s Německou studijní skupinou Hodgkinovy choroby, vedenou Universitou v Kolíně nad Rýnem, II. symposium biologie, patologie a terapie Hodgkinovy choroby, které se konalo v budově 3. LF UK, v Praze 10.

První část symposia byla vyhrazena přednáškám zahraničních hostů. Prof. H. K. Müller-Hermelink (přednosta Ústavu patologie University ve Wuerzburgu) přednesl sdělení věnované patologii Hodgkinova lymfomu (HL). V příspěvku se podrobněji zaměřil na přechodné „sedé zóny“ mezi Hodgkinovým lymfomem a ne Hodgkinovými lymfomy.

Profesor Dr. Volker Diehl, vedoucí Německé studijní skupiny a přednosta I. interní kliniky University v Kolíně nad Rýnem, shrnul konečné výsledky hodnocení 3. generace protokolů primární léčby: studií HD7, 8, 9 (1993 – 1998) a první výsledky současně probíhající 4. generace: studie HD10, HD11, HD12 (1998 – 2002). Pojednal o strategii léčby recidiv (ukončené studii HDR1 a nyní aktivní HDR2) a nastínil koncepty připravované 5. generace prospektivních studií primární léčby HL.

Dr. Hasenclever z University v Lipsku se ve své přednášce věnoval významu rizikových faktorů pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu při indikaci intenzifikované terapie v dávce kvantifikované na rozsah nádoru v první linii léčby. Tyto poznatky by měly omezit riziko přeléčení („overtreatment“) při léčbě protokoly, jako je např. eskalovaný BEACOPP.

Jak vypovídá název – Léčba Hodgkinovy choroby v České republice – byla druhá část symposia zasvěcená přednáškám a referátům zástupců českých center zabývajících se léčbou HL. Dr. Raida z Olomouce ve statisticky výborně zpracované přednášce hodnotil prognostický význam zvýšené hladiny beta-2- mikroglobulinu u pacientů s HL. Doc. Cieslar z I. interní kliniky VFN (Praha) prezentoval strategii léčby počátečních a intermediárních stadií, léčených na tomto pracovišti (podle EORTC i DHSG protokolů). Dr. Marková z FN KV (Praha) referovala o výsledcích léčby 57 pacientů s pokročilými stadii HL, léčených chemoterapií eskalovaný BEACOPP, u kterých nedošlo k progresi ani relapsu onemocnění (jeden pacient zemřel na sekundární malignitu, ostatní žijí v kompletní remisi). II. interní hemato-onkologická klinika FN Brno prezentovala strategii léčby a výsledky terapie u pacientů s relapsem HL (přednáška věnovaná autologním a alogenním transplantacím HL). Dr. Feltl (FN KV Praha) referoval o postavení radioterapie v léčbě HL. Prim. Kozák (FN KV Praha) se

věnoval problematice vzácných syndromů spojených s manifestací HL.

Je možné konstatovat, že v ČR je péče o pacienty s HL soustředěna převážně do velkých center, disponujících komplexní hemato-onkologickou péčí s rozvinutou mezioborovou spoluprací mezi patologií, radiodiagnostikou, hemato-onkologií, radiačními onkologií a s návazností na velké zahraniční multivalentní kooperativní skupiny.

Sympozia, uspořádaného v rámci oslav 100. výročí založení Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, se účastnilo více než 130 odborníků zabývajících se problematikou HL. Význam tohoto vědeckého setkání podtrhla účast německých kolegů, především charismatické osobnosti prof. Volkera Diehla. Četné diskuse byly vedeny nejen na fóru symposia, ale i v malých pracovních skupinách. Potěšující byl zvláště velký zájem z řad patologů. Symposium významně přispělo k prohloubení spolupráce v oblasti léčby HL, a to nejen mezinárodně, ale i v rámci naší republiky. Rada účastníků symposia bezpochyby našla nové odborné náměty i kontakty.

SETKÁNÍ NĚMECKÉ STUDIJNÍ SKUPINY HODGKINOVY CHOROBY

21. 3. – 23. 3. 2002, Kolín nad Rýnem, Německo.

Pracovní setkání Německé studijní skupiny Hodgkinovy choroby (Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe – DHSG) v Kolíně nad Rýnem se tento rok věnovalo především přípravě nové, 5. generace prospektivních randomizovaných studií. (Pozn.: Přehled studií DHSG 3., 4. a 5. generace viz tab. 1 a 2.) Delegované internisty (onkology) a radioterapeuty z více než 400 center z Německa, Rakouska, Švýcarska a České republiky (FN Královské Vinohrady a II. hemato-onkologické kliniky Brno – Bohunice) přivítal profesor Volker Diehl.

První část jednání byla věnována hodnocení jednotlivých studií 4. generace protokolů primární léčby HL. Od zahájení (10/98 – 01/99) do konce února 2002 bylo do studie pro počáteční stadia (HD10) randomizováno 964 pacientů, do studie pro intermediární stadia (HD11) 1126 pacientů, do studie pro pokročilá stadia (HD12) 1227 pacientů, do studie LPHD bylo zařazeno 76 pacientů, do studie recidiv HDR2 36 pacientů (celkem 3429, z toho v roce 2001 1.097 pacientů).

Velký zájem vzbudilo **hodnocení studie HD12 pro pokročilá stadia (z ledna 2002)**: v období od 01/99 do 11/00 do ní bylo zařazeno 713 pacientů, z nichž bylo vyhodnoceno 550 (81,5%). Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 93,3% pacientů, parciální remise (PR) v 0,5%, progresse (PRO) ve 2% (11 pacien-

Tab. 1. Studijní protokoly primární léčby (3., 4., 5. generace klinických studií primární léčby Německé studijní skupiny Hodgkinovy choroby).

	Počáteční stadia	Intermediární stadia	Pokročilá stadia
3. generace (1993 – 1998)	HD7 studie	HD8 studie	HD9 studie
4. generace (1998 – 2002)	HD10 studie	HD11 studie	HD12 studie
5. generace (2002 –)	HD13 studie	HD14 studie	HD15 studie

Tab. 2. Terapeutické režimy studijních protokolů.

Zkratky: RT, radioterapie; STLI (S), subtotální nodální radioterapie (radioterapie sleziny); IF, involved field; EF, extended field; ABVD, adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastin, dacarbazin; ABV, adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastin; AVD, adriamycin (doxorubicin), vinblastin, dacarbazin; AV, adriamycin (doxorubicin), vinblastin; COPP, cyclophosphamid, oncovin (vincristin), procarbazin, prednison; BEACOPP, bleomycin, etoposid, adriamycin (doxorubicin), cyclophosphamid, oncovin (vincristin), procarbazin, prednison; esk., eskalovaný; baz., bazální; BEACOPP 14 (bazální s intenzifikací času – aplikace ve 14 denních intervalech).

Studie	Terapeutické režimy
3. generace	
HD7 studie	A. RT samotná: STLI (S), (30 Gy) + IFRT (40 Gy) B. 2 ABVD + RT (RT jako u A)
HD8 studie	A. 2 (COPP + ABVD) + EF (30 Gy) + 10 Gy boost inic. bulk (> 5 cm) B. 2 (COPP + ABVD) + IF (30 Gy) + 10 Gy boost inic. bulk
HD9 studie	A. 4 (COPP + ABVD) + RT (30 Gy) inic. bulk + 10 Gy boost rezid. tu B. 8 BEACOPP baz. + RT (30 Gy) inic. bulk + 10 Gy boost rezid. tu C. 8 BEACOPP esk. + RT (30 Gy) inic. bulk + 10 Gy boost rezid. tu
4. generace	
HD10 studie	A. 4 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 4 ABVD + IF RT (20 Gy) C. 2 ABVD + IF RT (30 Gy) D. 2 ABVD + IF RT (20 Gy)
HD 11 studie	A. 4 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 4 ABVD + IF RT (20 Gy) C. 4 BEACOPP baz. + IF RT (30 Gy) D. 4 BEACOPP baz. + IF RT (20 Gy)
HD12 studie	A. 8 BEACOPP esk. + RT (30 Gy) inic. bulk /resid. tu B. 8 BEACOPP esk. (no RT) C. 4 BEACOPP esk. + 4 BEACOPP baz. + RT (30 Gy) inic. bulk/resid. tu D. 4 BEACOPP esk. + 4 BEACOPP baz. (no RT)
5. generace	
HD 13 studie	A. 2 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 2 ABV + IF RT (30 Gy) C. 2 AVD + IF RT (30 Gy) D. 2 AV + IF (30 Gy)
HD14 studie	A. 4 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 2 BEACOPP esk. + 2 ABVD + IF RT (30 Gy)
HD15 studie	A. 8 BEACOPP esk. + RT rezid. tu* B. 6 BEACOPP esk. + RT rezid. tu* C. 8 BEACOPP 14 + RT rezid. tu*

* radioterapie jen PET pozitivních reziduálních tumorů

tů), NC (no change) ve 2%. Relaps byl diagnostikován ve 2,4% (15 pacientů). Zemřelo 6% (33 pacientů): 3,8% na akutní toxicitu terapie (n= 21), 2,9% mimo pacientů > 60 let. Úmrtí se vyskytla většinou během prvních 4 cyklů léčby. Sekundární neoplázie byly diagnostikovány v 0,2% (u 8 pacientů: 2 AML, 3 NHL 3 solidní tumory: maligní melanom, bronchiální karcinom, osteoklastom). Na HL zemřelo 1, 1% pacientů, SV je

94%, FTF 90% (medián sledování 20 měsíců). Výsledky léčby jsou (jak se očekávalo) asi uprostřed mezi hodnocením ramene B (8 x bazální BEACOPP + RT) a ramene C (8 x eskalovaný BEACOPP + RT) studie HD9 (studie pro pokročilá stadia 3. generace: 1993 - 1998).

DHSG dále prezentovala dobré výsledky posledního hodnocení (10/01) pilotní studie **BEACOPP 14**, do které bylo v letech 1997–2000 zařazeno 99 pacientů (časově intenzifikovaný bazální BEACOPP, podávaný ve 14 denních intervalech). CR dosáhlo 94%, progredovalo 4% pacientů. Při mediánu sledování těchto pacientů 34 měsíců je SV 97%, FTF 90%. Při nižší akutní toxicitě (stejně anémii a transfuzí erytrocytů, ale méně trombocytopenií, leukopenií, infekcí a zatím i sekundárních malignit) jsou výsledky srovnatelné se studií HD9C (eskalovaný BEACOPP).

Pozornost byla také věnována **hodnocení léčby pacientů s pokročilými stadii HL starších 65 let** v minulých generacích. Tito pacienti byli randomizováni v rámci studie HD9 jen mezi COPP/ABVD (rameno A) a bazální BEACOPP (rameno B). Při stejných rizikových faktorech byl průběh obvykle mnohem horší než u mladých pacientů. Terapeutický efekt chemoterapie bazální BEACOPP byl většinou lepší než COPP/ABVD, ale vyskytla se častěji úmrtí způsobená akutní toxicitou léčby. Podstatnou částí setkání byla diskuse věnovaná novým protokolům **5. generace studií**, která byla pečlivě připravena na několik schůzích panelu studijní skupiny s naší účastí.

Studie HD13 pro počáteční stadia HL má odpovědět na otázku, zda lze při zachování účinnosti standardní chemoterapie ABVD následované radioterapií 30 Gy IF testovat význam jednotlivých cytostatik, a tím zlepšit subjektivní snášenlivost terapie (vynecháním myelotoxického, emetogenního dacarbazinu) a zmenšit plicní toxicitu (vynecháním bleomycinu).

Studie HD14 pro intermediární stadia. Cílem studie je zvýšení efektivity léčby při akceptovatelné toxicitě terapie. Výsledky léčby studií 3. a 4. generace pro intermediární stadia (HD8 a HD11) prokazují, že prognóza pacientů, kteří po primární léčbě nedosáhnou kompletní remise nebo v dalším průběhu recidivují, je stejně špatná jako prognóza pacientů po selhání léčby s pokročilými stadii IIIB a IV. Za standardní léčbu těchto stadií je považována terapie 4 x ABVD + 30 Gy IF. Experimentální rameno studie HD14 nahrazuje první 2 cykly ABVD chemoterapií eskalovaný BEACOPP. Vychází z předpokladu, že k zlepšení kontroly tumoru je na počátku chemoterapie nutná vyšší dávka (Chairos princip potvrzený studií HD12). Je známo, že po ABVD má amenorheu méně než 20% žen. Není ale známo, po kolika cyklech chemoterapie eskalovaný BEACOPP vznikají poruchy hormonálních hladin. Experimentální rameno studie HD14 by mohlo otázku fertilitaty objasnit.

Studie HD15 pro pokročilá stadia je ohraničená věkem 60 let (vzhledem k vysoké toxicitě chemoterapie BEACOPP u starších pacientů). Výsledky studie HD9 (3. generace) prokázaly vysokou efektivitu chemoterapie eskalovaný BEACOPP, ovšem spojenou s relativně vysokou akutní toxicitou. Kvůli snížení toxicity byla ve studii HD12 (4. generace) redukována dávka chemoterapie i radioterapie. Další redukci dávky eskalovaného BEACOPP lze dosáhnout snížením akutní, ale i dlouhodobé toxicity. Studie H3-4 (EORTC) mezitím prokázala, že radioterapie po intenzivní chemoterapii výsledky léčby nezlepší. Na podkladě těchto skutečností má být ve studii HD15 redukována radioterapie reziduálních tumorů. Se standardním ramenem 8x eskalovaný BEACOPP budou srovnávána 2 experimentální ramena: 6x eskalovaný BEACOPP a 8x BEACOPP 14. Součástí studie HD15 bude i PET studie. Radioterapie reziduálních tumorů bude provedena jen u pacientů s PET pozitivním reziduem.

Pacienti s **pokročilými stadii starší 60 let** budou léčeni ve studii zčásti společně s EORTC, která bude rozlišovat pacienty vhodné k nasazení kurativní terapie a pacienty paliativně léčené (s kardiopulmonálními komplikacemi). Pacienti bez tera-

peutického omezení budou léčeni standardními 6–8 cykly ABVD. Tato léčba bude srovnávána s experimentálním rame- nem 6–8 cyklů chemoterapie BACOPP 21 (etoposid je pro vysokou akutní toxicitu v této věkové skupině nahrazen vyšší dávkou antracyklinů: 50 mg/m².), následovat bude radioterapie jen u PET pozitivního rezidua. Primárně paliativní terapie klade velký důraz na využití možností radioterapie (nodální postižení) a bude testovat kombinaci chemoterapie Gemcitabin, Vinorelbin a Dexmethazon.

Erytropoetin v léčbě HL. V léčbě pokročilých stadií intenzi- fikovanou chemoterapií má své místo léčba erytropoetinem (snížení počtu transfuzí erytrocytů, zlepšení kvality života). Diskutován byl ale i možný negativní efekt při současné apli- kaci několika růstových faktorů (EPO + G- CSF).

Součástí programu bylo i pracovní setkání **radioterapeutů DHSG**, věnované aktuálním otázkám radioterapie HL. Dis- kutovalo se o fungování restaging-panelu, o kritériích hodno- cení léčebné odpovědi na základě zasílané CT dokumentace a otázky definice cílového objemu „involved-field“. Opět se ukázalo, jak různě si lze pojem „involved field“ vyložit, přestože DHSG stanovuje poměrně striktní a jednoznačná kritéria. Jedná se však o celosvětový problém a nikoliv jen o problém naší studijní skupiny. Jedinou výhradu k jinak poměrně solid- nímu programu bychom směřovali k absenci diskuse o klíčo- vém tématu radioterapie HL – otázce celkové aplikované dáv- ky. Ovšem fakt, že ve studiích nové generace se již neobjevují ramena s dávkou 20 Gy, má poměrně dobrou výpovědní hod- notu.

Jak se již stalo tradicí, DHSG se prezentovala jako dobře zor- ganizovaná, tvůrčí a vysoce pracovně výkonná skupina.

8. MEZINÁRODNÍ KONFERENCE O MALIGNÍCH LYMFOMECH

12. – 15. 6. 2002, Lugano, Švýcarsko

Po třech letech se konalo ve švýcarském Luganu mezinárod- ní setkání odborníků z zabývajících se výzkumem a léčbou maligních lymfomů. Podstatná část konference byla přitom věnovaná problematice non- Hodgkinských lymfomů. Přísp- ěvky o HL vhodně doplňovaly podzimní V. mezinárodní sym- pozium o Hodgkinovu lymfomu konané v září 2001 v Kolíně nad Rýnem. K diskusi významně přispěli američtí kolegové a kolegyňe (S. J. Horningová, R. I. Fisher, J. P. Canelos, J. O. Armitage a další), kteří se vzhledem k tragickým udá- lostem v USA minulý rok symposia neúčastnili. Zvláštní pozornost věnovali účastníci symposia strategii nových studií zaměřených na minimalizaci pozdních následků léčby (EORTC, DHSG, výsledky chemoterapie Stanford V). Vedle sekundárních malignit bylo diskutováno zachování hormo- nální funkce a fertility u mladých pacientů. Do této skupiny patří sdělení J. Radforda (Manchester, Velká Británie) týkají- cí se transplantace ovariální tkáně odebrané laparoskopicky před léčbou lymfomu u mladých žen.

Zájem získaly i příspěvky věnované léčbě relapsů HL monok- lonálními protilátkami (anti CD20 – Rituximabem) nejen CD20 pozitivního paraganulomu, ale i klasického HL. Maligní H- RS buňky klasického HL jsou převážně B – lymfocytárního původu a jen ve 25 – 30% případů exprimují CD20 antigen. Lymfatické uzliny postižené HL jsou ale infiltrované benigní- mi B lymfocyty (tvoří součást „zánětlivého pozadí“), které jsou CD20 pozitivní a často vytvářejí CD30 a CD40 ligandy, které humorálními signály stimulují růst H-RS buňky. Existují před- poklady, že deplece CD20 pozitivních benigních B lymfocytů může ovlivnit klinickou odpověď. Němečtí autoři (H. Schulz, V. Diehl, A. Engert z Kolína na Rýnem) prezentovali 14 paci- entů (10 z nich s histologickým nálezem paraganulomu), kte-

ří ve 100% odpověděli na terapii (CR, PR). Američtí autoři (A. Younes, F. Cabanillas z M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas) referovali o 22 silně předléčených pacientech s relapsem klasického HL (ve všech případech se jednalo o histologický subtyp nodulární sklerózy), z nichž 23% dosáh- lo CR nebo PR a 36% dále neprogredovalo. V současné době testují terapii Rituximabem (6 x 375 mg /m²) podávaným nově diagnostikovaným případům HL paralelně s klasickým sché- matem ABVD.

Pokud jde o vyšetřovací metody u HL, většina sdělení hodno- tila význam PET (pozitronové emisní tomografie) v iničiálním stagingu, odlišení viabilní tkáně rezidua po terapii, a přede- vším jako metodu predikující relaps onemocnění. Tohoto téma- tu se týkal také poster Dr. Trněného z I. interní kliniky VFN Praha.

Odborným i společenským vyvrcholením konference bylo vystoupení S. J. Horningové ze Stanfordovy University a prof. Volkera Diehla, kterému byla za jeho významný přínos v oblas- ti výzkumu a léčby HL udělena prestižní cena „San Salvadore Foundation“ a poskytnuta čest předněst slavnostní „Henry Kaplan Memorial Lecture“. Přednáška s názvem „Od nádoro- vé buňky k léčbě Hodgkinovy choroby“ pak shrnula celoži- votní výsledky prof. Diehla i celé výzkumné skupiny Univer- sity v Kolíně nad Rýnem, jak v terapii, tak i jak napovídá název - poznatky z biologie HL.

Sandra J. Horningová ve svém výborně didakticky zpracova- ném vystoupení stručně pojednala o současném stavu léčby HL. Zdůraznila, že riziko sekundárních leukemií je ovlivněno individuální variabilitou enzymů důležitých při detoxikaci cytostatik. Také odlišná genetická výbava jednotlivých paci- entů způsobuje rozdílnou náchylnost k těžkým pozdním následkům radioterapie. Cílem léčby HL je dosáhnout maxi- mální účinnosti s minimálním výskytem komplikací. Proto je nezbytné objasnit individuální charakteristiky biologie nádoru a dispozici ke vzniku závažných časných i pozdních násled- ků léčby.

Součástí konference v Luganu byla i firemní satelitní sympo- zia: firma Roche informovala o použití rekombinantního ery- tropoetinu (NeoRecormon) v léčbě maligních lymfomů, firma Baxter (Holoxan, Uromitexan, Endoxan) informovala mimo jiné o pokrocích v léčbě relapsů HL a satelitní symposium fir- my Lilly bylo zaměřeno na použití nového cytostatika gemci- tabinu (Gemzar), které je u HL účinnější než u NHL. Gemzar je používán jako velmi účinná paliativní léčba u progredující- cích a relabujících pacientů s HL v monoterapii. V poslední době je v kombinaci s jinými cytostatiky stále častěji použí- ván jako součást záchranné léčby před autologní i alogenní transplantaci periferních kmenových buněk. V primární léčbě je využíván z důvodů nízké hematologické toxicity u paci- entů starších 60 let, kde je rizikové podat ABVD (např. kombi- nace PVAG: Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin). Německá pilotní studie BAGCOPP pro pokročilá stadia HL, kde byl etoposid v primární léčbě pokročilých stadií BEA- COPP nahrazen gemcitabinem (ovlivnění počtu sekundárních leukemií), však překvapivě prokázala jeho kumulativní plicní toxicitu s bleomycinem a pro závažné plicní komplikace byla zastavena.

Příjemné prostředí alpského Lugana a chvíle odpočinku v blí- kosti jezera s impozantním horským pozadím ještě umocnily u účastníků setkání pozitivní hodnocení práce celého týmu pro- fesora Dr. Franca Cavalliho (Belinzona, Švýcarsko), prezi- denta konference. Zatímco jemu patří velké uznání za vysokou úroveň odborného programu, ocenění za velmi dobrou organizaci konference náleží již tradičně vedoucí organizač- ního sekretariátu, naši krajanec, paní Olze Jacksonové.