

VYDÁVÁ  
ČESKÁ  
LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ

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

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

Vychází 6krát ročně

Expedici na základě roční objednávky  
vyřizuje redakce

Podávání novinových zásilek  
povoleno Oblastní správou pošt Brno  
čj: P/2-3057/94  
ze dne 6. 9. 1994

F 5158 Mič 46-772  
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:  
<http://www.mou.cz/klinicka.onkologie/onko.htm>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKE 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	SHEARD MICHAEL
MAYER JIŘÍ	KOČÁK IVO
ČOUPEK PETR	NĚMEC JAROSLAV
	ŽALOUĐÍK JAN

#### REDAKČNÍ RADA

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

---

## OBSAH

### Přehled

Novotný J., Cháňová M., Koutecký J. Úloha chemoterapie a radioterapie v komplexní léčbě embryonálních nádorů centrálního nervového systému dětského věku .....	3
Churý Z., Kleinová P., Široký P., Hejlová N. Chronická lymfatická leukémie, NON-Hodgkinův lymfom a plasmocytom a zhoubné nádory .....	7
Pospíšilová Š., Vojtěšek B. Protein p21 <sup>WAF1</sup> a jeho úloha v regulaci buněčného cyklu .....	13

### Původní práce

Cetkovský P., Škopek P., Jindra P. Petrospektivní analýza dvou druhů antibakteriální profylaxe u nemocných po alogenní transplantaci kostní dřeně: flurochinolon plus trimethoprim / sulfamentoxazol versus fluorochinolon v Monoterapii .....	17
Linke Z., Kubáčková K., Prausová J. Docetaxel v léčbě karcinomu prsu na radioterapeuticko-onkologickém oddělení FN Motol .....	22

### Sdělení

Doubek M., Klabusay M., Navrátil M. Možnosti průtokové cytometrie v diagnostice postižení kostní dřeně u pacientů s nehodgkinskými lymfomy .....	27
---	----

### Zprávy

Kovařík J., Leuerová L. Zpráva ze sympozia ISOBM 1999 .....	30
--	----

### Informace

Žaloudík J. Zhoubné novotvary .....	26
Věcný a jmenný rejstřík 13. ročníku časopisu „Klinická onkologie“ .....	31
Knihy .....	12
<b>Onkologické společnosti</b> .....	32

---

## CONTENTS

### Reviews

Novotný J., Cháňová M., Koutecký J. The Role of Chemotherapy and Radiotherapy in the Treatment of Embryonal Nervous Tumors in Childhood .....	3
Churý Z., Kleinová P., Široký P., Hejlová N. Chronic Lymphocytic Leukemia in non Hodgkin's Lymphoma, Plasmocytoma and Malignant Tumors .....	7
Pospíšilová Š., Vojtěšek B. Protein p21 <sup>WAF1</sup> and its Role in Cell Cycle Regulation .....	13

### Original Papers

Cetkovský P., Škopek P., Jindra P. Fluoroquinolone plus Trimethoprim/sulfamethoxazole versus Fluoroquinolone alone for Antibacterial Prophylaxis in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients .....	17
Linke Z., Kubáčková K., Prausová J. Docetaxel in the Treatment of Breast Cancer in the Department of Radiotherapy and Oncology, Faculty Hospital MOTOL .....	22

### Notification

Doubek M., Klabusay M., Navrátil M. The Role of Flow Cytometry in Detection of Bone Marrow Infiltration in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas .....	27
---	----

### Report

Kovařík J., Leuerová L. Report from the XXVII Meeting of the International Society for Oncodevelopmental, Biology and Medicine 1999 .....	30
--	----

### Information

Žaloudík J. Malignant Neoplasms .....	26
Factual and Nominal Index .....	31
Book .....	12
<b>Oncological Societies</b> .....	32

## ÚLOHA CHEMOTERAPIE A RADIOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ EMBRYONÁLNÍCH NÁDORŮ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU DĚTSKÉHO VĚKU

### THE ROLE OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF EMBRYONAL NERVOUS TUMORS IN CHILDHOOD

NOVOTNÝ J.,<sup>1)</sup> CHÁŇOVÁ M.,<sup>2)</sup> KOUTECKÝ J.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> ONKOLOGICKÁ KLINIKA VFN - 1. LF UK PRAHA

<sup>2)</sup> KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL A 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY

**Souhrn:** Zhoubné nádory mozku tvoří 20 % z celkového počtu dětských nádorů, což v České republice představuje každoročně 40 - 50 nově diagnostikovaných nádorů. Z tohoto počtu je 20 - 30 % embryonálních nádorů. Po provedení zobrazovacích vyšetření je u těchto nádorů chirurgický výkon základním diagnostickým nebo léčebným postupem. Následná léčebná taktika - radiační léčba, chemoterapie s eventuálním využitím transplantace kostní dřeně nebo „second - look“ operace musí být určena multidisciplinárním týmem krátce po histologickém potvrzení diagnózy. V následujícím článku diskutujeme postavení radioterapie a chemoterapie v komplexní léčbě embryonálních a germinálních nádorů CNS dětského věku.

**Klíčová slova:** dětské mozkové nádory, embryonální nádory, medulloblastom, pinealoblastom, ependymoblastom, PNET, chemoterapie, radioterapie

**Summary:** 20% of malignant tumors in children are brain tumors. About 40 to 50 new cases are diagnosed annually in the Czech Republic. Embryonal tumors occur in 20 - 30%. Surgery is the first diagnostic and/or therapeutic aim. The operation has to be followed by the decision of an experienced multidisciplinary team consisting of neurosurgeons, radiation and medical oncologists. The position of radiation therapy and chemotherapy in the management of embryonal and germ cell tumors is discussed in this article.

**Key words:** childhood brain tumors, embryonal tumors, medulloblastoma, pineoblastoma, ependymoblastoma, PNET, chemotherapy, radiotherapy

#### Úvod:

Nádory centrálního nervového systému dětského věku tvoří 20 % všech dětských malignit. Roční incidence se pohybuje mezi 2,2 až 2,5 nově diagnostikovaných nemocných na 100 tisíc dětí mladších 18 let. U chlapců je pozorována nepatrně vyšší incidence (1.1:1) než u dívek<sup>1)</sup>.

Výskyt maligních onemocnění CNS v jednotlivých věkových kategoriích činí 15 % u dětí mladších dvou let, 30 % ve věkové kategorii 2-5 let, 30 % ve věku 5-10 let a 25 % u starších 10 let<sup>2)</sup>.

Je popsána řada klasifikačních schémat mozkových nádorů<sup>3)</sup>. Některé jsou vnitřními standardy jednotlivých léčebných zařízení, jiné nezohledňují nové poznatky imunopatologické nebo molekulárně genetické. To komplikuje porovnávání léčebných výsledků mezi jednotlivými centry a do určité míry zapříčiňuje dlouhou řadu nezodpovězených otázek týkajících se optimální léčby jednotlivých nádorových typů. Všeobecně doporučovanou klasifikací je klasifikace Světové zdravotnické organizace revidovaná v roce 1994, která by se měla stát standardem pro všechna pracoviště zabývající se diagnostikou a léčbou mozkových nádorů (tab. 1). Mezi embryonální nádory centrálního nervového systému jsou řazeny medulloblastom, ependymoblastom, pinealoblastom a supratentoriální periferní neuroektodermové nádory.

Embryonální nádory tvoří 20 - 30 % všech nádorů CNS dětského věku. Více než dvě třetiny tvoří medulloblastom, přibližně porcionálně jsou zastoupeny zbývající histologické typy nádorů<sup>6)</sup>.

#### Prognostické faktory:

Prognostické faktory u embryonálních nádorů CNS zahrnují základní demografické charakteristiky (věk, pohlaví), s nádorem spojené faktory (rozsah primárního nádoru i metastáz, molekulárně biologické charakteristiky) a léčebnou taktiku (míra cytoredukce nádoru při operaci, rozsah radioterapie, podání chemoterapie, apod...). S výjimkou metastatického postižení při stanovení diagnózy nejsou publikovány údaje jednotné pro žádný prognostický faktor (tab. 2.). Údaje podrobně studované u medulloblastomu jsou platné též pro ostatní embryonální nádory, i když jejich vypovědní hodnota pro tyto nádory je poněkud nižší.

Věk je velmi často sledován jako statisticky signifikantní prognostický faktor při univariátní analýze. Děti mladší dvou let měly ve studii Hughese<sup>4)</sup> pětileté přežití pouze 48 % ve srovnání s 71 % u dětí starších. Také Albright<sup>5)</sup> nalezl pětileté EFS (čas bez události mající vliv na léčebný výsledek) u dětí mladších tří let pouze 37 %, naopak u dětí starších dosahovalo 58 %. Pětileté EFS činilo ve studii Evanse<sup>6)</sup> 37 % u dětí mladších čtyř let, ve věku 4 - 7 let dosahovalo 64 % a u dětí starších 56 %. Tendence k horšímu přežití mladších dětí je také patrná ze studie Taita<sup>7)</sup>. Pětileté přežití nemocných pod dva roky bylo 38,5%, zatímco u dětí starších činilo 50,2 % (2 - 9 let) a 47 % (10 let a starší). Nesignifikantních výsledků se dosahuje zejména při multivariátní analýze, kdy je uvažována též nižší celková dávka radioterapie a méně agresivní chirurgický přístup, stejně jako častější diseminace do páteřního kanálu u mladších dětí.

**Tab. 1:** Histopatologická klasifikace mozkových nádorů SZO, revize 1994, pediatrická modifikace

Histopatologický typ nádoru dle SZO (revize 1994)	histopatologický podtyp
astrocytární nádory	astrocytom, anaplastický astrocytom, glioblastoma, pilocytický astrocytom, pleomorfní xantastrocytom, subependymální astrocytom z obrovských buněk
oligodendrogliální nádory	oligodendrogliom, anaplastický oligodendrogliom
ependymální nádory	subependymom (G I), myxopapilární ependymom (G I), low-grade ependymom (G II), anaplastický ependymom (G III)
nádory choroidálního plexu	papilom, karcinom
neuronální nádory	gangliocytom, gangliogliom, desmoplastický infantilní neuroepiteliom, dysembryoplastický neuroepiteliální tumor
pineální nádory	pineocytom, pineoblastom*
embryonální nádory	meduloepiteliom, neuroblastom, ependymblastom, primitivní neuroektodermální tumor (PNET), meduloblastom zadní jámy lební a mozečku, supratentoriální nebo míšní PNET
meningeální nádory	meningeom, maligní meningeom
nádory nejisté histogeneze	hemangioblastom
germinální nádory	germinom, embryonální karcinom, nádor endodermálního sinu, choriokarcinom, teratom, smíšený germinální tumor
nádory sella turcica	pituitární adenom a karcinom, kraniofaryngeom

\* Dle klasifikace Rorkeho a klinického chování nově řazen mezi PNET

**Tab. 2:** Prognostické faktory u nemocných s meduloblastomem a ostatními embryonálními nádory CNS

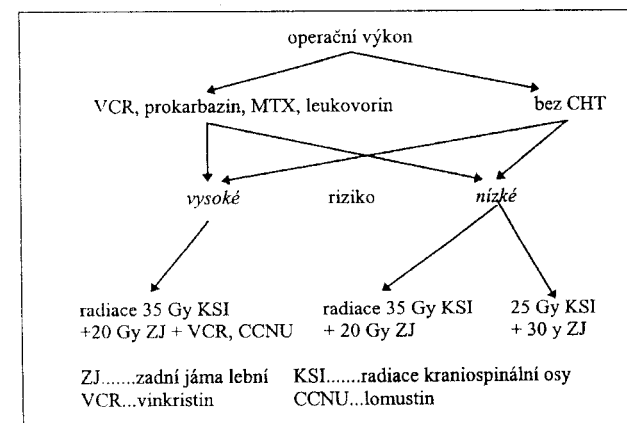
Prognostický faktor → autor ↓	počet nemocných v souboru	věk	pohlaví (děvčata vs chlapci)	rozsah primárního tumoru	rozsah operačního výkonu	přítomnost metastáz	nutnost drenáže MMM	dávka RT
Weil MD	109	neudáno	ss, p=0,01	neudáno	ss, p<0,01	ss, p<0,01	neudáno	ns
Hughes EN	60	ss, p<0,05	neudáno	ns, p=0,28	ss, p<0,05	neudáno	neudáno	ss, p<0,02
Albright AL	203	ss, p=0,12	neudáno	ns, p<0,6	ns, p=0,17	ss, p=0,0006	neudáno	neudáno
Packer RJ <sup>12)</sup>	81	ns	neudáno	neudáno	ns	ss, p=0,037	neudáno	ns
Danjoux CE	108	ss, p<0,0003	ns, p=0,07	ss, p=0,0004	ss, p=0,0003	ss, p=0,0006	ns, p=0,82	ss, p=0,002
David KM <sup>13)</sup>	80	neudáno	ns	ns	ns	ss, p=0,006	ss, p=0,008	neudáno
Tait DM	286	ns	ss, p<0,025	ss, p<0,05	ss, p<0,05	neudáno	neudáno	neudáno
Evans AE	233	ss, p=0,003	ns	ns	ns, p=0,07	ss, p<0,003	neudáno	ss, p<0,0001
Bailey CC <sup>14)</sup>	364	neudáno	neudáno	neudáno	ns	ss	neudáno	ss

Podrobněji viz text.

**Tab. 3:** Vliv celkové dávky záření na oblast zadní jámy lební na lokální kontrolu meduloblastomu

podaná dávka	lokální kontrola
více než 50 Gy	33/42 (79%)
45 - 50 Gy	5/10 (50%)
méně než 45 Gy	1/8 (12,5%)

**Schéma 1:** Léčebné postupy ve studii SIOP II



Některé studie nacházejí zlepšené přežití u děvčat. Tait uvádí desetileté přežití 57 % ve prospěch dívek proti 40 % u chlapců. Weil<sup>8)</sup> předpokládá hormonální dependenci meduloblastomu a vysvětluje zlepšené přežití děvčat zvýšenými hladinami estrogenů a gestagenů v průběhu i po dokončení puberty (odhadované PFS při mediánu sledování 5 let, 60 % vs 30 %).

Se vzrůstající radikalitou operačního výkonu je častěji pozorováno zlepšené přežití nemocných. Pětileté přežití pozoroval Danjoux<sup>9)</sup> u biopovaných nemocných ve 33 %, u parciálně resekovaných ve 44 %, u 47 % v případech téměř úplné a v 81 % při úplné resekci nádoru. Hughes popsal pětileté přežití nemocných u biopovaných ve 40 %, u úplně nebo téměř úplně resekovaných nádorů v 69 %.

Rozsah primárního nádoru je jen výjimečně nalézán jako statisticky signifikantní. Postižení mozku je u meduloblastomu v některých studiích<sup>7)</sup> považováno za nepříznivý prognostický faktor, jiné studie vztah mezi lokalizací nádoru a prognózou nepotvrzují<sup>13)</sup>.

Radiační léčba zásadním způsobem ovlivňuje přežití nemocných. Studie Hughese<sup>4)</sup> neprokázala vzestup relapsů v mozkomíšním moku (MMM) u nemocných profylakticky ozařovaných celkovými dávkami pod 27 Gy na kraniospinální osu ve srovnání s dávkami vyššími. Také Levin<sup>10)</sup> našel stejné přežití u souboru nemocných léčených kraniospinální radiací (KSI) redukovanou na 25 Gy jako u nemocných léčených standardní dávkou 35 Gy. Deutsch<sup>11)</sup> ovšem publikoval častější selhání profylaktické kraniospinální radiace v dávce 24 Gy

**Tab. 4:** Léčebné výsledky nemocných léčených vysokodávkovanou chemoterapií

Autor	počet nemocných	histologický typ	stav v době HD CHT	přípravný režim	léčebný výsledek
Mason	37	24 embryonální 4 gliální 9 ependymom	28 CR, 9 PR	C, TT, E	jedno a dvouleté OS, všechny dg., 77 % a 67 %, ependymom a embryonální tumory, 82 % a 67 %
Graham	49	29 meduloblastom 12 gliální 8 ostatní	chemosenzitivní relaps nebo konsolidace po konvenční léčbě	Bu,M;C,E; CFA,M	49% EFS při středním sledování 33 měsíců
Dunkel	23	meduloblastom	neudáno	C,E	odhad dvouletého EFS a OS 44 % a 61 % a tříletého EFS a OS 34 % a 46 %, +/- 10 %
Gururangan	20	13 embryonální 5 gliální 2 jiné	chemosenzitivní relaps nebo minimální reziduální tumor	C,TT,E; C,TT,BCnu	2/8 CR, 1/8 PR, 5/8 SD 1/2 CR, 1/2 SD 2/2 PR*, odhad tříletého EFS a OS 47 % a 43 %, +/- 13 %
Dupuis-Girod	20	meduloblastom	recidivující nebo progresivní onemocnění	Bu,TT	6/16 CR, 6/16 PR, 3/16 NR EFS 50 % +/- 25 % s mediánem sledování 31 měsíců po TKD
Kalifa	8	meduloblastom	neudáno	Bu,TT	neudáno
Wiley	9	meduloblastom	neudáno	C,E,CFA	6/9 CR+PR
Garvin	neudáno	meduloblastom	neudáno	TT,E	28 % CR+PR

hodnocení jen nemocní s měřitelnou lézí před TKD

CR kompletní remise  
EFS event free survival  
CFA cyklofosfamid

PR částečná remise  
E etoposid  
Bu busulfan

SD stabilizace onemocnění  
C karboplatina  
M melfalan

PD progresse onemocnění  
TT thiotepa

proti dávce konvenční (36 Gy). Celkové přežití (OS) však nebylo signifikantně zhoršeno (5 let OS, 63 % vs 53 %,  $p=0.058$ ). Lokální kontrola je výrazně horší při použití dávek na zadní jámu lební (nebo na embryonální tumor v jiné lokalizaci s dvoucentimetrovým lemem) pod 50 Gy (tab. 4.).

Také zavedení drenáže mozkomíšního moku je spojeno s horší prognózou, neboť tyto nemocní jsou obvykle v těžším stavu, mají rozsáhlejší onemocnění.

### Léčebné postupy:

Léčebná taktika se liší u nemocných s onemocněním nízkého a vysokého stupně rizika. K prvním patří nemocní po kompletní nebo téměř kompletní resekci nádoru (více než 95 % objemu nádoru bylo odstraněno), s pooperačním reziduem menším než 1,5 cm<sup>2</sup> při vyšetření zobrazovacími metodami a bez průkazu nádorových buněk v mozkomíšním moku v době stanovení diagnózy. Ostatní spadají mezi nemocné vysokého rizika<sup>15</sup>).

Léčba embryonálních nádorů CNS prodělala během tohoto století několik etap. Prvním způsobem léčby byla operace. Dlouhodobé přežití nepřesáhlo 25 %. Krokem kupředu bylo zavedení radiace primárního nádoru. Nádor nebo jeho lůžko bylo ozařováno s dvoucentimetrovým lemem dávkou 50 - 60 Gy. Zásadní zlepšení léčebných výsledků přináší ozařování celé kraniospinální osy<sup>19</sup>). Nejprve se ozařuje kraniospinální osa dávkou 36 Gy, po ní následuje radiace na zadní jámu lební nebo primární nádor do celkové dávky 55 Gy. Pětileté přežití se pohybuje kolem 50 %. Dlouhodobé nežádoucí účinky takto prováděné léčby jsou značné, kolem 40 % přeživších je těžce handicapováno<sup>14</sup>). Proto se v osmdesátých a devadesátých letech testují v řadě klinických studií různá chemoterapeutická schémata v kombinaci se zářením, často v redukováných dávkách.

První publikovaná randomizovaná klinická studie SIOPI<sup>7</sup>) testovala zařazení adjuvantní chemoterapie CCNU a vinkristin po standardní radiační léčbě. Pětileté a desetileté přežití ve skupině všech nemocných bylo 53 % a 45 %. Časové období do progresse se ve skupině s chemoterapií po čtyřech letech trvání studie natolik prodloužilo, že nábor nemocných do ramene

bez chemoterapie byl ukončen. Toto zlepšení však při delším sledování vymizelo. Zisk z podání chemoterapie měli pouze nemocní s postižením mozku kmene, s rozsáhlejším primárním nádorem a s parciálním chirurgickým výkonem. Druhá studie SIOPI II<sup>14</sup>) randomizovala nemocné vysokého stupně rizika k pooperační chemoterapii nebo okamžité radiaci (schéma 1). Po ní byli všichni vysoce rizikováni nemocní léčeni vinkristinem a CCNU. Výsledky se po podání pooperační chemoterapie nezlepšily (pětileté přežití 56.3 % vs 52.8 %, ns (not significant)). Také u nemocných nízkého rizika nepřinesla pooperační chemoterapie zlepšení přežití. Redukované dávky záření kraniospinální osy bez chemoterapie se ukázaly stejně účinné jako radiace standardními dávkami (5 let EFS (event free survival), 55.3 % vs 67.6 %, ns). Redukce dávek záření společně s pooperační chemoterapií měla negativní vliv na celkové přežití nemocných, pravděpodobně na základě odložení účinné radiace po neúčinné chemoterapii.

Třetí randomizovaná studie publikoval Evans<sup>6</sup>). Po operaci ozařoval kraniospinální osu dávkou 35 - 40 Gy a primární nádor 50 - 55 Gy. Polovina nemocných byla dále léčena chemoterapií vinkristin, CCNU, prednison. Pětileté přežití se mezi oběma skupinami nemocných nelišilo (55 % vs 65 %, ns). Pouze podskupina s metastatickým nebo lokálně pokročilým onemocněním (Chang T<sub>3,4</sub>, M<sub>1-3</sub>) léčeným chemoterapií měla lepší přežití než skupina jen ozařovaná (5 let EFS, 46 % vs 0 %). Nově testovaným režimem cisplatina, CCNU, vinkristin dosáhl Packer<sup>12</sup>) pětiletého EFS 90 % u nemocných nízkého a 67 % u nemocných vysokého rizika. To je výsledek lepší než srovnatelný historický soubor nemocných.

Léčba recidiv je neuspokojivá, dlouhodobé přežití není popisováno.

Z publikovaných studií lze považovat:

- za prospěšnou radiační chemoterapii u nemocných vysokého rizika
- za neúčinnou radiační chemoterapii u nemocných nízkého rizika
- za neefektivní neoadjuvantní chemoterapii po operačním výkonu před radiací

- za opodstatněnou redukci dávek ozáření kraniospinální osy u nemocných nízkého stupně rizika na 25 - 27 Gy, neboť při nižších nežádoucích účincích léčby je dosahováno stejných léčebných výsledků.
- za nedostatečně prokázanou bezpečnost redukce dávek ozáření kraniospinální osy u nemocných vysokého stupně rizika při zachování léčebných výsledků. Doporučena je kraniospinální radiace dávkou 35 - 36 Gy.
- dávku 50 Gy na oblast primárního nádoru u supratentoriálních nádorů a na oblast zadní jámy lební u nádorů infratentoriálních jako nejnižší dávku, při které je dosahováno optimální lokální kontroly.

Nové trendy zahrnují použití vysokodávkované chemoterapie a dávkově intenzivnějších režimů s podporou růstových faktorů se současným zmenšením celkové dávky radiace kraniospinální osy.

U dětských nádorů CNS bylo provedeno několik studií fáze I a II, jejichž výsledky jsou shrnuty v tab. 4. Graham<sup>17)</sup> léčil soubor 49 nemocných s nádory s primárně špatné prognózy a s nádory rekurentními vysokodávkovaným režimem cyklofosfamid/melfalan, busulfan/melfalan a karboplatina/etoposid. Výsledky naznačují, že podáním vysokodávkované chemoterapie (HD CHT) nemocným s chemosenzitivním relapsem germinálních nebo embryonálních nádorů CNS lze u řady z nich navodit dlouhotrvající remisi. Výsledky léčby u gliálních nádorů jsou nadále neuspokojivé. Dunkel<sup>18)</sup> provedl HD CHT u 23 nemocných s recidivou medulloblastomu kombinací karboplatina/etoposid/thiotepa. 30 % nemocných zůstává event-free s mediánem sledování 54 měsíců, což je výsledek, který nelze dosáhnout konvenční léčbou relapsů. Gururangan<sup>19)</sup> léčil 17 nemocných s recidivujícími nádory embryonálními i gliálními. U obou histologických skupin dosáhl léčbou velmi příznivého dvouletého přežití bez progresu (41%). Mason<sup>20)</sup> studoval podání HD GHT jako alternativy radioterapie u dětí mladších 6 let, které dosáhly konvenční léčbou

(chemoterapií nebo chirurgicky) nejméně částečné remise. 37 nemocných podstoupilo léčbu kombinací karboplatina/etoposid/thiotepa. U většiny nemocných s germinálními nádory CNS a endodermomem nahradila HD CHT radioterapii při srovnatelných léčebných výsledcích. Dupuis-Girod<sup>21)</sup> docílil u dětí do tří let věku s recidivujícím nebo progredujícím medulloblastomem EFS 50 % s mediánem sledování 31 měsíců po HD CHT, což je výrazně lepší výsledek než EFS historické kontrolní skupiny.

#### Závěr:

Standardním léčebným postupem u embryonálních nádorů CNS je chirurgický výkon se snahou o maximální radikalitu, po kterém následuje kraniospinální radiace. U nemocných nízkého stupně rizika (úplné nebo téměř úplné odstranění nádoru, bez metastatického postižení, reziduum dle MRI do 1.5 cm<sup>2</sup>) lze bez zhoršení výsledků léčby redukovat dávky ozáření kraniospinální osy ze standardních 35 Gy na 27 Gy. Nemocní vysokého stupně rizika (částečné odstranění nádoru nebo biopsie, metastázy v době stanovení diagnózy, reziduum na pooperační MRI větší než 1.5 cm<sup>2</sup>) jsou ozařováni dávkou 35 Gy na kraniospinální osu. Všemi nemocným se ozařuje zadní jáma lební (v případě medulloblastomu) nebo primární nádor s dvoucentimetrovým lemem do celkové dávky 55 Gy. Poradění chemoterapie vinkristin, cisplatin, CCNU je indikována u vysoce rizikových nemocných. Chemoterapie u nemocných nízkého rizika nepřináší zlepšení léčebných výsledků. Vyléčení lze očekávat u 40% nemocných vysokého a u 70 až 80 % nemocných nízkého stupně rizika.

Léčba recidiv je neuspokojivá. Vhodné je zahájit léčbu chirurgickým výkonem a po krátké indukční léčbě zařadit u chemosenzitivních nemocných vysokodávkovanou chemoterapii. Úloha netradičních ozařovacích technik, nových cytostatik a perspektivně též genové léčby musí být zhodnocena v rozsáhlejších prospektivních studiích.

#### Literatura:

1. Pizzo P. A. a kol., Principles and Practice of Pediatric Oncology 1997, třetí vydání, kapitola 25; 633, Lippincott-Raven Publishers
2. Gilles A. H. a kol., Age-related changes in diagnoses, histological features, and survival in children with brain tumors: 1930 - 1979. *Neurosurgery* 1995; 37: 1056
3. Perez C. A. a kol., Principles and Practice of Radiation Oncology 1997, kapitola 75, 2073 Lippincott-Raven Publishers
4. Hughes E. N. a kol., Medulloblastoma at the Joint Center for Radiation Therapy between 1968 and 1984. *Cancer* 1988; 61: 1992
5. Albright A. L. a kol., Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: A report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1996; 38: 265
6. Evans A. E. a kol., The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J Neurosurgery* 1990; 72: 572
7. Tait D. M. a kol., Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: First multicentre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990; 26: 464
8. Weil M. D. a kol., Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA* 1998; 279: 1474
9. Danjoux C. E. a kol., Childhood medulloblastoma in Ontario, 1977 - 1987: Population-Based Results. *Med Ped Oncol* 1996; 26: 1
10. Levin V. A. a kol., Treatment of medulloblastoma with procarbazine, hydroxyurea, and reduced radiation doses to whole brain and spine. *J Neurosurg* 1988; 68: 383 - 387
11. Deutsch M. a kol., Low stage medulloblastoma: a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group randomized study of standard versus reduced neuraxis irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; abst. 124
12. Packer R. J. a kol., Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurgery* 1994; 81: 690
13. David K. M. a kol., Medulloblastoma: Is five year survival rate improving? *J Neurosurgery*; 86: 13, 1997
14. Bailey C. C. a kol., Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the German Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Ped Oncol* 1995; 25: 166
15. St Jude medulloblastoma research protocol 96
16. Bloom H. J. G. a kol., The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. *Am J Radiotherapy*. 1969; 105: 43
17. Graham M. L. a kol., High-dose chemotherapy with autologous stem cells rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1814
18. Dunkel I. J. a kol., High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 222
19. Gururangan S. a kol., Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors
20. Mason W. P. a kol., Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 210
21. Dupuis-Girod S. a kol., Will high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? *J Neuro-Oncol* 1996; 27: 87

# CHRONICKÁ LYMFATICKÁ LEUKÉMIE, NON-HODGINŮV LYMFOM A PLASMOCYTOM A ZHOUBNÉ NÁDORY

## CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN NON HODGKIN'S LYMPHOMA, PLASMOCYTOMA AND MALIGNANT TUMORS

CHURÝ Z., KLEINOVÁ J., ŠIROKÝ P., HEJLOVÁ N.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

**Souhrn:** Chronická lymfatická leukémie, non-Hodgkinův lymfom a plasmocytom a zhoubné nádory. Při vyšetření 56 nemocných z Masarykova onkologického ústavu s chronickou lymfatickou leukémií, non-Hodgkinovým lymfomem a plasmocytomem a maligními solidními nádory a pacientů z Národního onkologického registru pro jihomoravský region jsme nezjistili nápadnější sdružení těchto hematologických malignit se zhoubným nádorem ledviny, ale s nádory kožními, bronchu, gastrointestinálního aparátu, ženského prsu a gynekologických malignit. Vzhledem k jejich vyššímu podílu ve výskytu malignit lze jejich vyšší podíl mezi vícečetnými nádory považovat za přirozený. V souboru nemocných z MOÚ bylo vysoké zatížení alkylační chemoterapií a rodinný výskyt nádorů. Jako ochranu před dalšími nádory doporučujeme bedlivé rozvažování alkylační chemoterapie, nabádání k vystříhání se kouření, alkoholu, dietního zatížení, ultrafialového záření apod., zvláště v rodinách s nádorovou anamnézou.

**Klíčová slova:** chronická lymfatická leukémie, non-Hodgkinův lymfom, plasmocytom, zhoubné nádory

**Summary:** Chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, plasmocytoma and malignant tumors. The authors examined 56 patients with chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma and plasmocytoma and malignant solid tumors from Masaryk Memorial Cancer Institute and patients from the National cancer registry from southern Moravia. They did not find a meaningful relationship of this haematologic malignancies with kidney carcinoma, but did find a relationship with carcinoma of the skin, bronchus, gastrointestinal, breast and gynecological malignancies. Their higher incidence in multiple carcinomas can be taken as natural because of their higher proportion in incidence of all malignancies. The group of patients from Masaryk Memorial Cancer Institute assigned a high weight of alkylating chemotherapy and familiar incidence of tumors. As protection against secondary malignancies, the authors recommend careful choice of alkylating chemotherapy, and warn against smoking, alcohol consumption, diet load, UV radiation etc., especially in families with carcinoma anamnesis.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, plasmocytoma, malignant tumors

### Úvod

V poslední době nás zaujala publikace z Kalifornské univerzity (32). Od 1. 7. 1993 od 30. 6. 1995 ošetřovali 186 nemocných se zhoubným nádorem (ZN) ledviny a 405 s lymfoidními malignitami. U 8 nemocných pozorovali sdružení ZN ledviny s lymfoidními malignitami, byli to 4 nemocní, dva s chronickou lymfatickou leukémií (CLL) a po jednom ne-Hodgkinovým (NHL) a Hodgkinovým (MH) lymfomem, u nichž se jako druhý nádor objevil ZN ledviny. Dále to byli 4 nemocní se ZN ledviny, u nichž se jako druhý ZN prokázala Waldenströmova makroglobulinémie, NHL nebo 2x plasmocytom. Za 3/4 roku byly v téměř časopise uveřejněny 3 dopisy (2, 24, 38), které ukazovaly na podobné zkušenosti u malého počtu nemocných. Také u našich nemocných jsme v posledních letech pozorovali dosti častý výskyt sekundárních CLL, NHL a plasmocytomu, a proto se je pokoušíme vyhodnotit ve vztahu ke ZN ledviny.

### Soubory nemocných

Zpracovali jsme dva soubory nemocných s dvou- nebo vícečetnými nádory, z nichž jeden byl CLL, NHL nebo plasmocytom.

I. Údaje ze zdravotnické dokumentace MOÚ,

II. Údaje z databáze Národního onkologického registru (NOR) jihomoravského regionu.

ad I. Soubor MOÚ

V letech 1988 do poloviny roku 1998 jsme v naší kartotéce

nalezli 56 nemocných, u nichž se objevily dvou- nebo vícečetné nádory, z nichž jeden byla CLL, NHL nebo plasmocytom. Ia. U 14 nemocných s NHL (7x), CLL (5x), 1x plasmocytom a 1x monoklonální gamopatie neurčeného významu IgAK (MGUS) jsme našli druhý solidní nádor.

Ib. Druhá skupina představuje 26 nemocných se solidními nádory, u nichž se jako druhý ZN prokázala CLL, NHL nebo plasmocytom.

Ic. U 14 nemocných jsme našli souběžné druhé nádory, které jsme diagnostikovali do jednoho roku od začátku onemocnění.

Id. 2 nemocné s CLL bylo možno zařadit do tzv. Richterova syndromu.

Ie. U dalších 2 nemocných, u 1 se ZN pyje, se po 20 letech objevila CLL a u nemocné se ZH prsu po 13 letech susp. NHL. Vyšetření však u nich jsme nemohli dokončit.

Všechny nemocné jsme vyšetřovali a léčili podle protokolů MOÚ s podrobným onkologickým, hematologickým a klinickým vyšetřením. U CLL jsme 1x vyšetřili průtokovým cytometrem (FCM), u solidních nádorů rovněž. Druhotné CLL, NHL nebo plasmocytomy jsme ověřili hematologicky, 24x histologicky a 4x FCM. Nemocné v souboru souběžných ZN a CLL, NHL nebo plasmocytom jsme vyšetřili hematologicky, 12x histologicky a 3x FCM.

ad II. Databáze NOR

Výskyt CLL, NHL a plasmocytomu v ČR lze zjistit např. ze

souhrnných publikací (14, 15, 48). Databáze NOR za jihomoravský region za léta 1976 až po nedokončený rok 1997 zahrnovala celkem 165 901 pacientů s 179 123 ZN. U 154 216 nemocných (93,48 %) se vyskytoval jediný nádor (celkem 152 979 ZN), u 11 685 pacientů (6,52 %) s celkem 26 144 ZN se jednalo o násobné malignity. Mezi 26 144 malignitami, charakterizovanými jako vícečetné, jsme zjistili 640 CLL, NHL a plasmocytomů (2,45 %).

Ia. Tato skupina představuje 152 sekundárních ZN, přičemž první byl CLL, druhá solidní nádor.

Ib. U 124 nemocných se solidním nádorem jako druhý ZN byla CLL.

Ic. U 116 nemocných první ZN byl NHL, druhý solidní nádor.

IId. U 158 nemocných se solidním nádorem druhý ZN byl NHL.

Ile. Dále to bylo 36 nemocných s plasmocytomem nebo jinou maligní gamapatií, u nichž se objevil jako druhý solidní nádor.

IIf. U 54 nemocných se solidním nádorem se vyvinul plasmocytom nebo méně často maligní gamapatie jiné povahy.

Statistické vyhodnocení našich souborů jsme neprovedli, protože ve srovnání např. se soubory nemocných v USA jsou příliš malé.

## Výsledky

### I. Nemocní ze souboru MOU

Ia. V této skupině nemocných s CLL, NHL nebo plasmocytomem nebyl žádný nemocný se ZN ledviny. 28,5 % nemocných onemocnělo ZN rektosigmoidea, stejný počet ZN ženského prsu a ostatní ZN byly po jednom (tab. 1). U 3 nemocných této skupiny byly třetí nádory, u jednoho čtvrtý. Druhý nádor se objevil po alkylačních cytostaticích v 57,1 % a u dalších 21,4 % byla tato léčba kombinována se zářením (celkem u 78,5 %), průměrně za 8 let. U 42,8 % nemocných bylo rodinné zatížení nádory.

Ib. Ve skupině 26 nemocných se solidními nádory byl jen 1 nemocný se ZN ledviny (3,8 %, viz tab. 2), 5 patientek mělo ZN mammy (19,2 %), 4 maligní melanom (15,3 %), podobně cervixu, 3 ZN kůže (11,5 %), 2 ZN vaječníku (7,6 %) a ostatní ZN po jednom pacientovi. U 14 nemocných jako druhý nádor byl NHL, u 10 CLL a u 2 plasmocytom. Druhý nádor měly latenci průměrně 11,1 roku. U 41leté nemocné se ZN ovaria byla za 2 roky po alkylační léčbě zjištěna čistá aplázie erytrocytů (anémie byla zjišťována již před projevením se nádorové nemoci) a za 1 rok NHL. U 26,9 % nemocných jsme léčili alkylační chemoterapií, jeden pacient současně radioterapií (3,8 %), tedy celkem 30,7 %. U stejného počtu nemocných bylo rodinné nádorové zatížení.

Ic. Ve skupině 14 nemocných se souběžnými nádory (během 1 roku) byl u 2 ZN ledviny NHL (14,2 %), ale u 4 patientek (28,5 %) se ZN prsu 2x CLL a 2x NHL, u 2 nemocných s melanomem (14,2 %) CLL a další nemocní po 1 solidním nádoru spolu s CLL, NHL nebo plasmocytomem (tab. 3). U 2 nemocných byly další nádory – CLL + maligní melanom + basaliom (po 1 roce, histologické překvalifikování?) a druhá nemocná se ZN prsu + tlustého střeva + NHL. Pro jednorodinný interval alkylační léčbu nehodnotíme, rodinná zátěž byla vysoká (50 %).

Id. U 2 nemocných s CLL po alkylační léčbě se po 3, resp. 5 letech při sekci diagnostikoval Richterův syndrom. Rodinná zátěž u nich nebyla.

Ie. Vícečetné nádory jsme pozorovali u 8 nemocných popisovaných skupin (tab. 4). Alkylační chemoterapie byla po prvním nádoru podávána u 37,5 % nemocných, rodinná zátěž byla vysoká (75 %).

V hodnocených skupinách (Ia, Ib, Id) byla alkylační chemoterapie podávána u 42,5 % nemocných, spolu s radioterapií u dalších 10 %. Rodinná zátěž byla v těchto skupinách celkem v 37,5 %.

II. Nemocní z Národního onkologického registru

Ia. U 152 pacientů s CLL je pestrá paleta 36 různých nádorů. Nejvíce, přes 25 %, jsou kožní ZN, pak bronchu (přes 13 %),

pak tlustého střeva (přes 8 %) a ledvin a prsu (po 4 %) a 6 nemocných možno zařadit do Richteraova syndromu (tab. 5). Iib. Tato skupina obsahuje 124 nemocných s 25 různými solidními nádory, u nichž se objevila CLL. Nejvíce (přes 50 %) je to ZN kůže, pak mamma (8 %), prostata (přes 6 %), bronchus (přes 4 %), tlustého střeva a močového měchýře (přes 3 %) a jen 1 nemocný se ZN ledviny (0,74 %) (tab. 6).

Iic. Ve skupině 116 nemocných s NHL se manifestovalo 34 různých sekundárních nádorů. Nejvíce ZN kůže (přes 21 %), bronchu (přes 10 %), prsu (7,76 %), tlustého střeva (skoro 7 %), žaludku (přes 5 %), ledviny, kožní melanom a močového měchýře po 4,4 % (tab. 7).

IId. Ve skupině 158 solidních nádorů (32 různých) (tab. 8) jako sekundární malignita se objevuje NHL, a to hlavně u ZN kůže (přes 45 %), prsu (5,7 %), lymfatická leukémie, neodlišena od ALL (přes 5 %), ZN žaludku (4,4 %), bronchu a prostaty (po 3,8 %) a teprve pak ledviny (přes 3 %) (tab. 8).

Ile. U 36 % nemocných s plasmocytomem jsme našli 22 různých typů solidních nádorů: ZN pankreatu (11,1 %), ledviny, tlustého střeva a prsu (po 8,3 %) a kůže u 5,5 % nemocných (tab. 9).

IIf. U 54 nemocných se 17 různými typy solidních nádorů se objevuje plasmocytom jako druhá malignita, nejvíce u ZN kůže (přes 53 %), dále prsu (přes 9 %), rekta a dělohy (po 5,5 %), vaječníku (3,7 %) a v kohortě po jednom nemocném také ZN ledviny (1,8 %). Viz tab. 10.

## Diskuse

V našich souborech nemocných jsme nenalezli výrazné sdružení ZN ledviny s CLL, NHL nebo plasmocytomem. Také druhá pracovní skupina z našeho ústavu (36), která hodnotila druhé nádory u Hodgkinova lymfomu, mezi 42 sekundárními solidními nádory našla jen 1x ZN ledviny (2,3 %). V našich souborech převažuje ZN kůže, až na plasmocytom se sekundární malignitou, kde převažuje ZN pankreatu. Výskyt ZN kůže nepochybně souvisí i v naší zeměpisné oblasti se zvýšeným sluněním. Když tyto nemocné v našich souborech odečteme (jak je uvedeno i v některých velkých zahraničních souborech), převažuje ZN GIT, bronchu, prsu a prostaty, jistě v závislosti se škodlivinami zevního prostředí. Také rodinná zátěž nádorovými nemocemi je v našich souborech významná, hlavně u demonstrováných vícečetných nádorů. Velkou zátěž představuje alkylační léčba, i když to můžeme ukázat jen na malých souborech a nelze to demonstrovat z Národního onkologického registru. U 2 nemocných s CLL jsme po alkylační léčbě pozorovali terminální Richterův syndrom. Je popisován vzácně u CLL nebo u NHL s nízkým stupněm malignity (9, 2, 52) a studuje se u něj klonální identita (47).

Nishikubo (32, 33), hlavní autorka losangeleské skupiny, uvádí u lymfoidních malignit se ZN ledviny jako možné příčiny otylost a kouření (13, 37). Jejich nemocní byli běloši, bez profesionální zátěže, u 3 byla alkylační léčba. 2 vyšetření pacientů měli normální karyotyp. Asociace těchto dvou malignit nemůže být podle Nishikubo vysvětlena jen náhodou. Autorka cituje 2 publikace, v nichž bylo sdružení těchto dvou malignit (45, 46), a na základě jedné publikace (Sakai et. al. 32) uvažuje o možném působení interleukinu-6, vznikajícího u ZN ledviny. Nishikubo (32) však necituje ani velké soubory nemocných z USA (3, 9, 16, 17, 22, 27, 29, 31, 41, 42, 51), v nichž není uváděna koincidence CLL, NHL nebo plasmocytomu se ZN ledviny, nebo jsou v nich uvedeny jen nevýznamné počty nemocných, převážně jeden. Již dříve v našem ústavu bylo nalezeno 12 druhých malignit u 226 chronických leukémií a nebyl mezi nimi uveden ZN ledviny (23). V letech 1970–83 Galajda a Donner (12) léčili 140 nemocných (59x MH, 31x NHL a 50 plasmocytomů) a pozorovali 19 druhých malignit (stat. nevýznamné): 2x ZN ledviny, 3x mammy, 1x bronchu, 1x penisu, 1x střeva a 1x AL. Nový soubor pražských autorů (52) ZN ledviny neuvádí. V naší starší literatuře jsou uváděny kasuistické druhé malignity, ne však ledviny:



**Tab. 1:** Údaje MOÚ – první nádor CLL, NHL nebo plasmocytom, druhý nádor solidní

Počet	C18	C19–20	C25	C43	C49	C50	C56 bil.	C67
14	1	4	1	1	1	4	1	1
průměrný věk onemocnění	48	55,2	30	61	60	51	39	58
1. nádor	NHL	NHL 2x CLL 1x MGUS 1x	CLL	CLL	CLL	NHL 3x CLL 1x	NHL histioc.	C90
A-CHT	1	2x	–	1	–	2x	1	1
A-CHT + RT	–	1	–	–	1	1	–	–
RT	–	–	–	–	–	1	–	–
2. nádor za	3 roky	8,5 roku	18 let	3 roky	4 roky	10,5 roku	10 let	5 let
rodinná anamn.	–	3	–	–	–	2	1	–
žije	–	2	–	1	–	3	1	–

**Tab. 2:** Údaje MOÚ – první nádor solidní, druhý CLL, NHL nebo plasmocytom

Počet	C16, 19	C32, 37	C43	C44	C50	C53, 56	C61	C62	C64	C80
26	2	2	4	3	5	6	1	1	1	1
průměrný věk onemocnění	58	44,5	56,2	57,6	52,6	48,8	51	19	67	41
A-CHT	–	1	1	–	2	2	–	1	–	–
RT	1	1	1	2	–	3	–	–	1	1
A-CHT + RT	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–
CHT	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2. nádor	CLL 2x	B-CLL 2x	CLL 2x NHL 2x	NHL 2x T-NHL 1x	CLL 2x NHL 2x C90 1x	NHL 4x CLL 2x	C90	NHL	NHL	NHL
za	5,5 roku	22 let	11,6 roku	14 let	7 let	11,6 roku	5 let	10 let	4 roky	21 let
rodinná anamn.	1	2	1	1	2	1	–	–	–	–
žije	1	1	3	2	4	3	1	–	–	–

**Tab. 3:** Údaje MOÚ – souběžné duplicity do jednoho roku

Počet	C09	C18	C43	C44	C49	C50	C56	C64	C67
14	1	1	2	1	1	4	1	2	1
průměrný věk	69	36	57	69	66	62,5	59	46	71
2. nádor	CLL	C90	CLL 2x	CLL	CLL 2x	CLL 2x NHL 2x	NHL	NHL 2x	CLL
3. nádor	–	–	C44	–	–	C18	–	–	–
A-CHT	1	1	1	1	–	–	1	–	–
A-CHT + RT	–	–	–	–	1	1	–	–	–
RT	–	–	–	–	–	1	–	–	1
rodinná anamn.	–	–	1	–	1	3	1	–	1
žije	1	1	1	1	–	2	1	1	1

**Tab. 4:** Údaje MOÚ – vícečetné nádory

	Věk	pohl.	1. nádor	léčba	2. nádor	léčba	3. nádor	4. nádor	léčba	5. nádor	rodinná anamn.
1.	30	M	CLL	–	C25 za 18 let	oper.	C23 za 6 let	–	–	–	–
2.	61	M	CLL	A-CHT	C43 za 3 roky	–	C44 1 rok	–	–	–	–
3.	53	Ž	CLL	A-CHT	C50 l.sin za 8 let	RT	C50 l.dx za 4 roky	–	–	–	+
4.	64	M	C43	oper. souběžně	CLL	–	C44 za 1 rok	–	–	–	+
5.	46	M	NHL	A-CHT+RT	C20 za 5 let	oper.	C43 za 13 let	–	–	–	+
6.	48	Ž	C43	oper.	C50 l.dx za 20 r.	RT	(D 25 za 1 r.)	CLL za 11 let	A-CHT	C50 l.sin za 2 roky	+
7.	56	Ž	C50	oper.	MPS s trombocytémií a AIHA	A-CHT	CLL za 1 rok	–	–	–	+
8.	61	Ž	C50	oper. Tamoxifen	C18 souběžně	oper.	NHL	–	–	–	+

**Tab. 5:** Údaje NOR – první nádor CLL, druhý solidní

Nádor	C03	C06	C07	C09	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C23	C24	C25	C26	C32	C34	C43	C44	C49
Počet	1	1	1	1	2	4	1	13	1	7	2	1	2	1	2	20	3	42	1
%	0.66	0.66	0.66	0.66	1.32	2.63	0.66	8.55	0.66	4.61	1.32	0.66	1.32	0.66	1.32	13.15	1.97	27.6	0.66

Nádor	C50	C53	C54	C56	C61	C64	C67	C69	C73	C76	C77	C81	C82	C83	C85	D04	D07	Σ
Počet	6	2	1	1	7	6	5	1	1	1	1	1	1	3	2	6	1	152
%	3.95	1.32	0.66	0.66	4.61	3.95	3.29	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	0.66	1.97	1.32	3.95	0.66	100

Pozn.: 6 pacientů C82 – C85 možná zařadit do Richterova syndromu

**Tab.6:** Údaje NOR – první nádor solidní, druhý CLL

Nádor	C00	C04	C16	C18	C19	C20	C21	C32	C34	C43	C44	C49	C50
Počet	2	1	2	4	2	3	1	1	5	2	66	1	10
%	1.61	0.81	1.61	3.23	1.61	2.42	0.81	0.81	4.03	1.61	53.23	0.81	8.06

Nádor	C53	C54	C61	C64	C67	C68	C69	C78	C85	D01	D04	D06	Σ
Počet	2	1	8	1	4	1	1	1	1	1	2	1	124
%	1.61	0.81	6.45	0.81	3.23	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	1.61	0.81	100

**Tab. 7:** Údaje NOR – první nádor NHL, druhý solidní

Nádor	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C22	C23	C25	C26	C32	C33	C34	C43	C44	C46	C50
Počet	2	6	1	8	2	3	1	1	2	1	4	1	12	5	25	1	9
%	1.72	5.17	0.86	6.89	1.72	2.58	0.86	0.86	1.72	0.86	3.45	0.86	10.34	4.31	21.55	0.86	7.76

Nádor	C51	C53	C54	C56	C61	C64	C67	C73	C80	C81	C82	C83	C85	C91	D03	D07	D09	Σ
Počet	1	1	2	1	3	5	5	2	1	1	1	3	1	2	1	1	1	116
%	0.86	0.86	1.72	0.86	2.58	4.31	4.31	1.72	0.86	0.86	0.86	2.58	0.86	1.72	0.86	0.86	0.86	100

**Tab. 8:** Údaje NOR – první nádor solidní, druhý NHL

Nádor	C01	C05	C11	C16	C18	C19	C20	C25	C31	C32	C34	C40	C43	C44	C49	C50
Počet	1	1	1	7	3	2	2	1	1	3	6	1	2	72	1	9
%	0.63	0.63	0.63	4.43	1.89	1.26	1.26	0.63	0.63	1.89	3.79	0.63	1.26	45.25	0.63	5.69

Nádor	C53	C54	C56	C61	C62	C64	C67	C69	C73	C77	C78	C81	C91	C92	D04	D06	Σ
Počet	2	4	3	6	1	5	4	2	2	1	1	2	8	1	2	1	158
%	1.26	2.53	1.89	3.79	0.63	3.16	2.53	1.26	1.26	0.63	0.63	1.26	5.06	0.63	1.26	0.63	100

**Tab. 9:** Údaje NOR – první malignita plasmocytom, druhá solidní

Nádor	C01	C08	C16	C18	C19	C20	C24	C25	C34	C38	C43	C44
Počet	1	1	1	3	1	2	1	4	2	1	1	2
%	2.77	2.77	2.77	8.33	2.77	5.55	2.77	11.11	5.55	2.77	2.77	5.55

Nádor	C49	C50	C53	C54	C61	C62	C64	C67	C68	D06	Σ
Počet	2	3	1	1	1	1	3	2	1	1	36
%	5.55	8.33	2.77	2.77	2.77	2.77	8.33	5.55	2.77	2.77	100

**Tab. 10:** Údaje NOR – první nádor solidní, druhý plasmocytom

Nádor	C16	C18	C19	C20	C21	C32	C34	C37	C44	C47	C50	C54	C56	C63	C64	C67	D04	Σ
Počet	1	1	1	3	1	1	1	1	29	1	5	3	2	1	1	1	1	54
%	1.85	1.85	1.85	5.55	1.85	1.85	1.85	1.85	53.70	1.85	9.26	5.55	3.70	1.85	1.85	1.85	1.85	100

Švejda druhé malignity u 2 CLL (žaludek ev. larynx – 43), vznik CLL po alkylační léčbě polycytémie (21) a současný výskyt CLL a ZN žaludku (34).

Incidence NHL se v posledních letech nápadně zvyšuje (26, 50), v USA ročně o 3–4 %, rychleji než jiné ZN, s výjimkou kožního melanomu a ZN plic u žen. Je to patrné také v Dánsku a Velké Británii (50). Rovněž incidence plasmocytomu se zvyšuje, např. u černochů v USA (50) a ve Velké Británii (49). Předpokládáme, že také incidence sekundárních CLL a NHL se bude zvyšovat, neboť vznikají také iatrogeně. Tak např. alkylační chemoterapie, ev. spolu s radioterapií, u déle přežívajících nebo vyléčených MH může způsobit následnou ANLL (10, 18, 40, 45 a další), což jsme také pozorovali (36). Přehledně to rozebírají autoři z Bethesby (39) a uzavírají: „Sekundární leukémie jsou ironickým a tragickým následkem pokroku v léčbě jiných ZN a pravděpodobně se zvýšila jejich frekvence, tak jako se rovněž zvýšil úspěch cytotoxických léčebných postupů solidních nádorů a jiných hematologických malignit.“ Uvádí se, že to jsou vždy následně ANLL, ojediněle však byly uveřejněny i ALL (11). Nejnověji italská pracovní skupina přednesla (35) soubor 200 sekundárních AL, z čehož bylo 21 ALL.

Leukemogenně, jak je dobře známo, působí jonizující záření, iatrogení, profesionální nebo po výbuších AB. Uvádí se, že nikdy nevzniká CLL nebo MH, ale AL, CML nebo plasmocytom (8, 10, 18, 25, 26). Také nebylo prokázáno zvýšené riziko leukémií po RT u ZN prsu (7), ale při současné adjuvantní CHT ano (19). Toto apodiktické tvrzení vypadá velmi svůdně, ale nesmíme zapomínat na Hérakleitovo „Panta rhei“. Kinlen (26) upozornil na to, že naše populace není stejná jako populace předcházející. Změnila se např. imunologická situace (vymýcení varioly, značná redukce incidence příušnic a dětské obrny). Také se masivně zvýšila narkománie (alespoň v USA), působící imunosupresivně. Podobně působí vrozené imunosupresivní syndromy (26), ale i získané při infekci HIV, při imunosupresivní léčbě při transplantacích, u četných nehematologických, onkologických a onkohematologických nemocí (44). Při imunosupresi jako kofaktor vzniku NHL působí EBV (26). Také další mikroorganismy (HLTV, *Helicobacter pylori*) se mohou uplatňovat v genezi NHL. Riziko zvýšeného výskytu NHL se popisovalo i po odstranění lymfatické tkáně sleziny, tonzil a appendixu (4, 28, 30).

Do komplexu životního prostředí (1) patří rovněž další faktory a vlivy. Mezi zevní činitele (26) patří pesticidy (6), herbicidy, organofosfátové insekticidy, rozpustidla nejen benzénová a formalinová, také barviva na vlasy, oleje a mazadla a další. Zvýšeně ohrožení NHL jsou proto farmáři, pracovníci se dřevem a v rafinériích, obchodníci s obilím, ale také chemici,

anesteziologové a patologové (26). To vše ale nevysvětluje hrozící zvyšování incidence NHL. Jen malý podíl na zvyšování incidence NHL hraje řazení CLL do lymfocytárního lymfomu (26), také v našem ústavu.

Zvýšená incidence ZN (kolorektálních, GIT, průdušek a plic, prsu, děložního čípku a ženského pohlavního ústrojí) byla významně vyšší v silně narušeném životním prostředí (také Brno-město v letech 1983–87) než v prostředí vyhovujícím (1). Do životního prostředí patří také geografické, geologické, geochemické a klimatické podmínky. Značné geografické rozdíly, jak známo, pozorujeme u Burkittova lymfomu, ale také u CLL: velmi častá forma ZN v západních zemích, více u mužů a v pokročilejším věku, v USA častěji u bělochů než u černochů, více u potomků židovské populace z Ruska a východní Evropy a je málo obvyklá v asijské populaci (26, 27, 50). Také plasmocytom je častější u černochů v USA než u bělochů a méně častý v Polsku, Rumunsku, Číně, v některých oblastech Afriky a Jižní Ameriky a v Japonsku (50). Srovnávání souborů z odlehklých geografických oblastí může být proto někdy ošidné.

Také stravovací zvyklosti ovlivňují etiopatogenezi ZN (1, 26). Alkoholismus se může uplatnit při vzniku nádorů orálních, faryngeálních, laryngeálních, ezofageálních a jaterních (5), ale snad i u NHL (26).

Ze samotné podstaty nádorových registrů vyplývá, že pro účely naší studie nejsou dostatečně podrobné, nelze z nich např. vysledovat přesné údaje o předcházející chemoterapii. Ve srovnání s některými problémy zahraničních registrů, např. (50) nerozlišování akutních a chronických leukémií, jsou údaje NOR poměrně kvalitní. Případné nesrovnalosti jsou dány zpravidla absencí histopatologického nálezu v případech, kdy je diagnóza založena pouze na cytologickém vyšetření. Také některé soubory nemocných si pacienti vymezují, např. jen na muže nebo na ty, s nimiž se lze domluvit anglicky nebo španělsky (26).

## Závěr

V souboru 56 nádorových nemocných z MOÚ a pacientů z Národního onkologického registru pro JM region jsme nenalezli nápadnější sdružení CLL, NHL nebo plasmocytomu se ZN ledviny. I v malém souboru 56 nemocných jsme zaznamenali vysoké zatížení alkylační chemoterapií (prům. u 42,5 % nemocných) a značné rodinné zatížení nádory (prům. 37,5 %). Nádorové pacienty je proto potřebné chránit proti dalším nádorům: bedlivě rozvažovat alkylační chemoterapii a nabádat je k vystříhání se zevním škodlivinám, jako je alkohol, kouření, nevhodná strava, ultrafialové záření apod. Zvláště opatrní musíme být u nemocných z nádorových rodin.

## Literatura

1. Augustin J.: Zamyšlení k problematice maligních nádorů a vnitřního prostředí. *Klin. onkol.* 5/2: 35–38, 1992.
2. Barista I.: An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignancies: A case series of eight patients. *Cancer* 80/5: 1004–1005, Letter.
3. Berg J. W.: The incidence of multiple primary cancers. I. Development of further cancers in patients with lymphoma, leukemias and myeloma. *J. Natl. Cancer Inst.* 38/5: 741–752, 1967.
4. Bierman H. R.: Human appendix and neoplasia. *Cancer* 21/9: 109–118, 1968.
5. Blot W. J.: Alcohol and cancer. *Cancer Res. (Suppl.)* 52: 2119–2123, 1992.
6. Brown L. M., Blair A., Gibson R. et al.: Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.* 50/20: 6585–6591, 1990.
7. Curtis R. E., Boice J. D., Stovall M. et al.: Leukemia risk following radiotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 7/1: 21–29, 1989.
8. Darby S. C., Doll R., Gill S. K. et al.: Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Brit. J. Cancer* 55/2: 179–190, 1987.
9. Davis J. W., Weiss N. J., Armstrong B. K.: Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.* 78/1: 91–94, 1987.
10. DeVita V. T. Jr., Hellman S., Rosenberg S. A. (Ed.): *Cancer principles and practice of oncology*. 4th Ed. J. B. Lippincott Philadelphia 1993.
11. Eridani S., Parry H., Glass V. et al.: Acute lymphoblastic leukemia supervening in a case of chronic lymphocytic leukemia after continuous 3-years treatment with chlorambucil. *Cancer* 54/4: 397–400, 1984.
12. Galajda P., Donner L.: Vplyv alkylačních cytostatik na vznik druhotných zhubných nádorov. *Vnitř. lék.* 30/8: 756–763, 1984.
13. Garfinkel L., Boffeta P.: Association between smoking and leukemia in two American cancer society prospective study. *Cancer* 65/12: 2356–2360, 1990.
14. Geryk E., Jechová M., Šikula P., Široký P. et al.: Vývoj incidence zhoubných nádorů v ČR 1977–1991, II. díl, MOÚ Brno, 1997.
15. Geryk E., Kolcová V., Navrátilová M., Široký P. et al.: Zhoubné novotvary jižní Moravy – rok 1997 – předběžné údaje. MOÚ Brno, 1998.
16. Green M. H., Hoover R. N., Fraumeni J. F. et al.: Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia: A possible immunologic mechanism. *J. Natl. Cancer Inst.* 61/2: 337–340, 1978.

17. Gunz F. W., Angus H. B.: Leukemia and cancer in the same patients. *Cancer* 18/2: 145–152, 1965.
18. Haas J. F., Kittelmann B., Mehnert W. H. et. al.: Risk of leukemia in ovarian tumour and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Brit. J. Cancer* 55/2: 213–218, 1987.
19. Hahn P., Nelson N., Baral E.: Leukemia in patients with breast cancer following adjuvant chemotherapy and/or postoperative radiation therapy. *Acta oncol.* 33/6: 599–602, 1994.
20. Jelić S., Jovanović V., Milonović N. et. al.: Richter syndrome with emphasis on large-cell non-Hodgkin's lymphoma in previously unrecognized subclinical chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma* 44/1: 63–68, 1997.
21. Klener P., Bočanová M.: Neobvyklý případ prvotní polycytémie s následnou vlekou lymfadenosou. *Vnitř. lék.* 19/5: 487–491, 1973.
22. Kobayashi Y., Arimoto H., Watanabe S.: Second malignant lymphomas and leukemias in the National cancer center from 1962–1987. *Jpn. J. Cancer Res.* 81/6–7: 570–577, 1990.
23. Kolář V.: Chronické leukémie (Zkušenosti u 226 nemocných). *Vnitř. lék.* 6/9: 972–979, 1960.
24. Kurtz J. E., Malois-el F., Oberling F.: Letter. *Cancer* 80/5: 1005, 1997.
25. Kyle R. A.: Current concepts on monoclonal gammopathies. *Austr. N.Z. J. Med.* 22: 291–302, 1992.
26. Levine P. H., Hoover R. N. (Ed.): The emerging epidemic of non-Hodgkin's lymphoma: Current knowledge regarding etiological factors. *Cancer Res. (Suppl.)* 52/19: 5425–5574, 1992.
27. Magrath I. (Ed): The non-Hodgkin's lymphomas. Williams and Wilkins Baltimore 1990.
28. Mellemkjaer L., Olsen H., Linet M. S. et. al.: Cancer risk after splenectomy. *Cancer* 75/2: 577–583, 1995.
29. Molica S., Alberti A.: Second neoplasma in chronic lymphocytic leukemia: Analysis of incidence as a function of the length of follow-up. *Haematol.* 74/5: 481–485, 1989.
30. Mueller N., Swanson G. M., Hsieh Ch. Ch. et. al.: Tonsillectomy and Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 78/1: 1–5, 1987.
31. Musa O., Mohareb F., Ernst P. et. al.: Clinical characterization of 166 patients with chronic lymphocytic leukemia evaluated at a single institution over 20 years. *Blood* 90/10, Suppl. 1/2: 301b, 1997.
32. Nishikubo C. Y., Kunkel L. A., Figlin R. et. al.: An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignancies: A case series of eight patients. *Cancer* 78/11: 2424–2426, 1996.
33. Nishikubo C. Y.: Author reply, Letter, *Cancer* 80/5: 1004–5, 1997.
34. Novák B., Šnec J.: Současný výskyt lymfatické leukémie a rakoviny žaludku. *Vnitř. lék.* 7/5: 557–560, 1961.
35. Pagane L., Pulsoni A., Martino B. et. al.: Adult acute lymphoblastic leukemia following a previous neoplastic malignancy. *Blood* 90/10, Suppl. 1 (part 1): 749, 1997.
36. Petráková K., Hájek P., Koukalová H. et. al.: Sekundární malignity u nemocných s M. Hodgkin – Zkušenosti MOÚ. XXII. BOD 1998.
37. Pleško I.: Epidemiologické poznatky ako východiska prevencie zhubných nádorov. *Klin. onkol.* 4/4: 102–107, 1991.
38. Shan I. A., Haddad F. S., Gani O. S. et. al.: Letter, *Cancer* 80/5: 1005–1006, 1997.
39. Smith M. A., McCaffrey R. P., Karp J. E.: The secondary leukemias: Challenges and research directions. *J. Natl. Cancer Inst.* 88/7: 407–418, 1996.
40. Solal-Séligny R., Reyes F., Brousse N. et. al.: Non-Hodgkin's lymphomas. Manson London 1993.
41. Stacher A., Böhnel J.: Über die Reaktion von lymphatischen Leukämie bzw. Reaktionen zu Malignomen. *Wien. klin. Wschr.* 78/38: 633–636, 1966.
42. Stavráky K. M., Watson T. A., White D. F. et. al.: Chronic lymphocytic leukemia and subsequent cancer in the same patient. *Cancer* 26/2: 410–414, 1970.
43. Švejška J.: Dva případy lymfatické leukemie a karcinomu. *Čas. lék. čes.* 81/51: 1372–1373, 1942.
44. Tossing G.: Immunodeficiency and its relation to lymphoid and other malignancies. *Ann. Hemat.* 73: 163–167, 1996.
45. Travis L. B., Curtis R. E., Boice J. D. Jr. et. al.: Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67/7: 2002–9, 1991.
46. Travis L. B., Curtis R. E., Glimelius B. et. al.: Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 1932–1937, 1993.
47. Traweck S. T., Jane L., Johnson R. M. et. al.: High-grade transformation of chronic lymphocytic leukemia and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Amer. J. Clin. Path.* 100/5: 519–526, 1993.
48. Ústav zdravotnických informací a statistiky: Novotvary 1994 ČR, ÚZIS Praha 1998.
49. Velez R., Beral V., Cuzick J.: Increasing trends of multiple myeloma mortality in England and Wales, 1950–1979: Are the changes real? *J. Natl. Cancer Inst.* 69/2: 387–392, 1982.
50. Vineis P. et. al.: Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas. *Leuk. Res.* 20/4: 285–290, 1996.
51. Weinreb S., Saif M., Reyes P. et. al.: Second malignancies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 90/10 (Suppl. 1/2): 304b, 1997.
52. Zámečník J., Konopásek B., Kvěch J. et. al.: Duplicitní nádory u maligních lymfomů. XXII. BOD, Abstr. 49, 1998.

## knihy

### MOLECULAR BIOLOGY IN CANCER MEDICINE, SECOND EDITION

KURZROCK R., TATPAZ M. (EDS.)

Martin Dunitz, London 1999

679 str., 139 obr., 97 tab., ISBN 1-85317-676-1, cena 65,- GBP

Tvorby této aktuální knihy vycházející již ve druhém vydání se účastnilo 68 odborníků převážně z USA a Kanady, méně jsou zastoupeni autoři z Velké Británie, Švédska, Francie, Německa a Itálie. Editory jsou profesori z oddělení bioimunoterapie univerzity v Houstonu. 35 kapitol je uspořádaných do sedmi sekcí, je připojen slovníček použitých odborných výrazů a velmi podrobný rejstřík.

V první sekci je pouze jedna práce zabývající se nomenklaturou a klinickými aplikacemi nádorové cytogenetiky. Je pojednáno o chromosomálních abnormalitách u hematologických malignit a maligních lymfoproliferativních onemocnění, o cytogenetice solidních nádorů a molekulární cytogenetice karcinomů. Cytogenetické změny poskytují informace užitečné v diagnostice, prognóze a péči o pacienta. Druhá část o klinických aplikacích laboratorních metod sestává ze dvou kapitol; první je věnována klinickému použití a limitacím běžných molekulárních metodologií, druhá je přehledem o hematopoetickém systému, jeho regulaci a interakcím s hematopoetickými růstovými faktory a elementy, jež se týkají stromatu. Ve třetí části o molekulární patogenetice nádorů jsou kapitoly o viřech, onkogenech, defektech apoptózy a transkripčních faktorech. Malignity spojené s virovou infekcí se vyznačují dlouhou inkubační dobou mezi infekcí a klinicky poznatelným nádorem, nádorovým postižením jen malé části infikovaných jedinců a známými účasti jiných genetických nebo environmentálních faktorů. Přímalá antivirová terapie může postihnout virové faktory v transformaci buněk a dovolit profylaktickou léčbu infikovaného pacienta za účelem zabránění potenciální malignitě. Kapitoly ve čtvrté části o molekulárních základech hematologických malignit se týkají chronické a akutní myeloidní leukemie, chronické a akutní lymfoidní leukémie a lymfomů řady T a B.

Nejrozsáhlejší je sekce s 12 pojednáními o molekulárních základech solidních nádorů zahrnujícími nádory mozku (se zaměřením hlavně na astrocytomy), nádory prsu, kolorektální tumory, endokrinní nádory, hepatocelulární karcinomy, nádory plic, melanomy, nádory pankreatu a prostaty, epitelální nádory vaječníků, nádory ledvin, sarkomy. Skladba kapitol není příliš jednotná; zatímco např. v kapitole o nádorech plic je text rozdělen do odstavců o klinickém projevu, molekulární patogenetice a klinických aplikacích, kapitola o sarkomech je členěna do těchto částí: epidemiologické a histopatologické úvahy, dědičné syndromy spojené se sarkomy, environmentální faktory a sarkomy s genetickými alteracemi i řízení buněčného cyklu. Tematikou posledních dvou částí jsou dědičné nádory (neurofibromatóza typu 1, retinoblastom, Wilmsův tumor, ataxie – teleangiectázie aj.) a genová terapie (léčba akutní promyelocytární leukémie, terapeutický potenciál inhibitorů Ras a inhibice rakovinných genů). Konstatuje se, že o úspěšné genové terapii se dosud nedá hovořit. Pomocí současných technologií se zatím nedaří dosáhnout obnovení funkce tumor-supresorových genů v každé nádorové buňce. Úspěšnějším postupem se zdá být inhibice fmkccx onkogenní malými molekulami, jež blokuje receptory pro růstové faktory. Klinick je výzkum věnuje značnou pozornost zlepšování imunogenicity celobuněčných vakcín genetickým inženýrstvím.

Text doprovázený výstižnými ilustracemi a rozsáhlými tabulkami přináší výtečný přehled důležitých molekulárních objevů v oblasti tumorigeneze a celkového pokroku v úsilí o vývoj genových léčebných metod, jež by mohly být zařazeny do spektra nitinně prováděných protinádorových postupů. Jedná se o dílo velmi užitečné pro onkology a hematology ve výzkumu i klinické praxi, pro studenty a účastníky postgraduálního vzdělávání. Na knize lze odobívat jak vysokou odbornou úroveň, tak i přehledné uspořádání - to je ovšem charakteristické i pro ostatní publikace vydávané nakladatelstvím Martin Dunitz. Pro uživatele prvního vydání z r. 1995 je důležitá informace, že druhé vydání bylo podstatně novelizováno a rozšířeno. Adresa nakladatelství: Martin Dunitz Ltd, The Livery House, 7 - 9 Pratt Street, London NW 1 OAE, UK. V. H.

# PROTEIN p21<sup>WAF1</sup> A JEHO ÚLOHA V REGULACI BUNĚČNÉHO CYKLU

## PROTEIN p21<sup>WAF1</sup> AND ITS ROLE IN CELL CYCLE REGULATION

POSPÍŠILOVÁ Š., VOJTĚŠEK B.

ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ A MOLEKULÁRNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

**Souhrn:** Vývoj lidských nádorů je spojen s inaktivací dvou nejvýznamnějších nádorově supresorových drah reprezentovaných proteiny Rb a p53. V procesu kontroly buněčného růstu je protein Rb zodpovědný za regulaci přechodu z G<sub>1</sub> do S-fáze buněčného cyklu, zatímco protein p53, indukovaný buněčným stresem, spouští v závislosti na míře poškození DNA buď mechanismy vedoucí k programované smrti buňky (apoptóze) nebo indukuje zastavení buněčného cyklu v G<sub>1</sub> fázi. Interakce mezi těmito regulačními drahami mohou být zprostředkovány inhibitory cyklin-dependentních kináz (CKI) proteinem p21<sup>WAF1</sup>, který je transkripčně aktivován nemutovanou formou proteinu p53 a má schopnost ovlivňovat funkční aktivitu Rb proteinu. Protein p21<sup>WAF1</sup> má velmi důležitou úlohu při kontrole buněčné proliferace díky schopnosti regulovat aktivitu komplexů cyklin/CDK v situacích, kdy buňky odpovídají na různé intracelulární a extracelulární signály.

**Klíčová slova:** p21/WAF1/CIP1, p53, pRb, buněčný cyklus, cyklin-dependentní kinázy (CDKs), inhibitory cyklin-dependentních kináz (CKIs)

**Summary:** The development of human cancers is frequently associated with the inactivation of two major tumour suppression pathways represented by the retinoblastoma protein (pRb) and by the p53 protein. Growth control in mammalian cells is accomplished largely by the Rb protein regulating exit from the G<sub>1</sub> phase and the p53 protein triggering growth arrest/apoptosis in response to cellular stress. Interactions between these two regulatory pathways may be mediated through the inhibitor of cyclin dependent kinases (CKI) protein p21<sup>WAF1</sup>, which is a target of p53 transactivation, as well as a factor that influences the functional status of Rb protein. The CKI p21<sup>WAF1</sup> also plays a critical role in the control of cell proliferation by modulating the activity of cyclin/CDK complexes in response to different intracellular and extracellular signals.

**Key words:** p21/WAF1/CIP1, p53, pRb, cell cycle, cyclin-dependent kinases (CDKs), cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs)

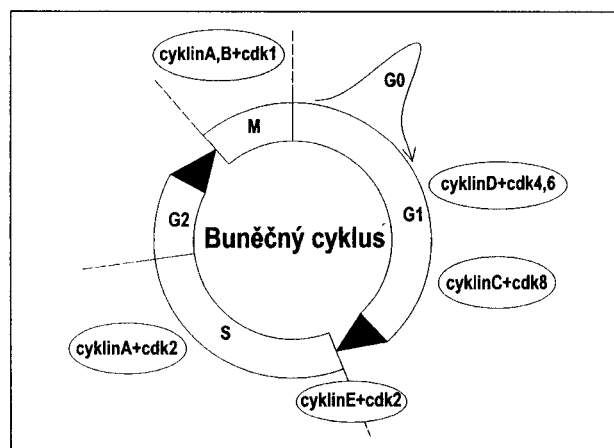
Buněčná proliferace je základní podmínkou růstu a diferenciace organismu a její realizace je vysoce organizovaný a přesně regulovaný proces známý jako buněčný cyklus. Kontrola buněčného cyklu je pro každou buňku stěžejní záležitostí a její narušení může mít za následek přeměnu normální buňky v buňku nádorovou, která nepodléhá regulačním mechanismům buňky a je schopna nekontrolovaného růstu. Přesné chápání mechanismů kontroly jednotlivých fází buněčného cyklu jak buněk normálních tak buněk nádorových a jejich vzájemné srovnávání umožňuje vývoj specifických protinádorových terapií cílených především proti abnormalitám vyskytujícím se u nádorových buněk.

### Buněčný cyklus

Znalost fyziologických, biochemických a molekulárně-biologických mechanismů charakteristických pro jednotlivé fáze buněčného cyklu je významná nejen z teoretického hlediska, ale má i mnohá terapeutická využití. Detailní poznatky týkající se průběhu buněčného cyklu nacházejí četná uplatnění v mnoha lékařských oborech a některé z nich jsou velmi intenzívně využívány. Mezi dosud nejvýznamnější využití poznatků získaných při studiu buněčného cyklu patří protinádorová terapie využívající antimitotika a cytostatika (látky inhibující dělení nádorových buněk). Byla objevena celá řada nových proteinů, které se podílejí na regulaci buněčného cyklu, a je známo, že jejich inaktivace vede k poruchám v regulačních mechanismech buňky. Tyto poznatky základního výzkumu jsou stále více využívány v klinické praxi a stávají se základem pro tvorbu nových léčebných preparátů.

Savčí buňky se během svého života mohou nacházet v klido-

vém stádiu (tzv. fáze G<sub>0</sub>), kdy udržují pouze bazální metabolismus a vykonávají své základní funkce, a nebo se aktivně účastní buněčného cyklu (s výjimkou populací terminálně diferencovaných buněk, které tuto schopnost ztrácejí). Buněčný



Obrázek 1 : Schéma buněčného cyklu. Buněčný cyklus je rozdělen do čtyř fází označovaných jako G<sub>1</sub>, M, G<sub>2</sub> a S (jejich charakteristika je uvedena v textu), přičemž za určitých podmínek (např. při terminální diferenciaci) může buňka cyklus opustit a vstoupit do klidové G<sub>0</sub> fáze. K regulaci buněčného cyklu dochází ve dvou kontrolních bodech cyklu G<sub>1</sub>/S a G<sub>2</sub>/M (černé šipky) a je realizována především prostřednictvím různých komplexů cyklinů a cyklin-dependentních kináz, které se podílejí na fosforylaci dalších proteinů s regulační funkcí (viz text).

cyklus je rozdělen do čtyř fází (Obrázek 1): (a)  $G_1$ -fáze, při níž se buňka připravuje na syntézu DNA, všech typů RNA a dochází k intenzivní syntéze proteinů, především histonů a enzymů; (b) S-fáze, vyznačující se replikací DNA a duplikací všech chromozómů v buňce (buňka se stává tetraploidní); (c)  $G_2$ -fáze, ve které se buňka připravuje na mitózu a probíhá intenzivní proteosyntéza (jsou syntetizovány především proteiny potřebné k výstavbě mitotického aparátu); (d) M-fáze neboli mitóza, při které dochází k rozdělení chromozómů na dvě identické poloviny (karyokineze) a k následnému rozdělení celé buňky (cytokineze) za vzniku dvou dceřiných buněk s diploidním počtem chromozómů.

Ve specifických případech mohou buňky v  $G_1$ -fázi cyklus opustit a vstoupit do klidové  $G_0$ -fáze, ve které setrvávají různé dlouhou dobu a po stimulaci intracelulárními nebo extracelulárními faktory mohou opět vstoupit do  $G_1$ -fáze buněčného cyklu (21, 31).

### Regulace buněčného cyklu prostřednictvím cyklin-dependentních kináz

Průběh standardního buněčného cyklu a přechody mezi jeho jednotlivými fázemi jsou řízeny řadou kontrolních mechanismů, které regulují proliferaci aktivitu buňky a v případě potřeby mohou buněčný cyklus zastavit v některém z jeho kontrolních bodů. Přerušení buněčného cyklu v těchto kontrolních bodech je velmi důležité, protože umožňuje regulaci systému buněčného dělení pomocí signálů vycházejících z prostředí. První kontrolní bod se nachází na konci  $G_1$  fáze těsně před přechodem do S-fáze a je spojen s regulací iniciace syntézy DNA. Druhý kontrolní bod je v  $G_2$  fázi před vstupem buňky do mitózy a vyznačuje se regulací iniciace mitózy (18, 32).

Kontrola buněčného cyklu je uskutečňována prostřednictvím dvou klíčových proteinových rodin. První je rodina enzymů nazývaných cyklin-dependentní kinázy (CDKs), druhou je rodina specifických aktivačních proteinů zvaných cykliny, které interagují s molekulami CDKs a kontrolují tak jejich schopnost fosforylovat specifické regulační proteiny na serinu a threoninu. Jde tedy o heterodimerní proteiny skládající se ze dvou podjednotek, u nichž katalytickou funkci plní kinázy, které však svoji kinázovou aktivitu vykazují až po asociaci s příslušným cyklinem. Cykliny, jejichž koncentrace se mění v závislosti na fázi buněčného cyklu (odtud jejich název), takto regulují aktivitu kináz. Za vazbu a aktivaci CDK odpovídá konzervativní doména cyklinu nazývaná „cyklin box“, která mění konformaci N-terminální oblasti partnerské kinázy a tím ji aktivuje. Jednotlivá CDK může asociovat s různými cykliny, přičemž typ navázaného cyklinu určuje, který cílový protein bude komplexem cyklin-CDK fosforylován. Každý takto vytvořený komplex cyklinu s CDK má v procesu regulace buněčného cyklu svoji specifickou úlohu. Tvorba aktivních komplexů mezi cykliny a CDKs je tedy stěžejním mechanismem podílejícím se na řízení buněčného cyklu (2, 8, 18, 32).

V současné době je známo devět typů cyklin-dependentních kináz (označených čísly 1 až 9, přičemž pro *cdk1* je užíváno taktéž synonymum *cdc2*) a jedenáct různých typů cyklinů (označují se velkými písmeny abecedy A až J a T). Lze však předpokládat, že tyto počty zástupců obou proteinových rodin zatím nejsou zcela úplné. Cykliny se dále dělí podle fáze buněčného cyklu, ve které tvoří funkční komplexy s CDKs na „ $G_1$  cykliny“ podílející na regulaci přechodu z  $G_1$ -fáze do S-fáze a na „mitotické cykliny“ regulující přechod z  $G_2$ -fáze do mitózy. V  $G_1$ -fázi buněčného cyklu působí především cykliny *D* (jsou známy tři podtypy označované *D1*, *D2* a *D3*) tvořící funkční komplexy s *cdk4* a *cdk6* a dále cyklin *C* interagující s *cdk8*. Na stimulaci přechodu  $G_1/S$  buněčného cyklu se rovněž podílí cyklin *E* ve spojení s *cdk2*. Zvýšená exprese těchto cyklinů má za následek zkrácení  $G_1$ -fáze buněčného cyklu a rychlejší přechod do S-fáze. Průběh S-fáze je pak kontrolován cyklinem *A*, vytvářejícím komplex s *cdk2*, která je uvolněna ze vzájemné interakce s cyklinem *E* po  $G_1/S$  přechodu.

Mezi mitotické cykliny patří především cykliny *A* a *B* působící v komplexu s *cdk1* (*cdc2*) (Obrázek 1). Takto vytvořené komplexy se podílejí na fosforylaci celé řady proteinů nezbytných pro  $G_2/M$  přechod včetně strukturálních proteinů potřebných k výstavbě mitotického aparátu (8).

### Inhibitory cyklin-dependentních kináz

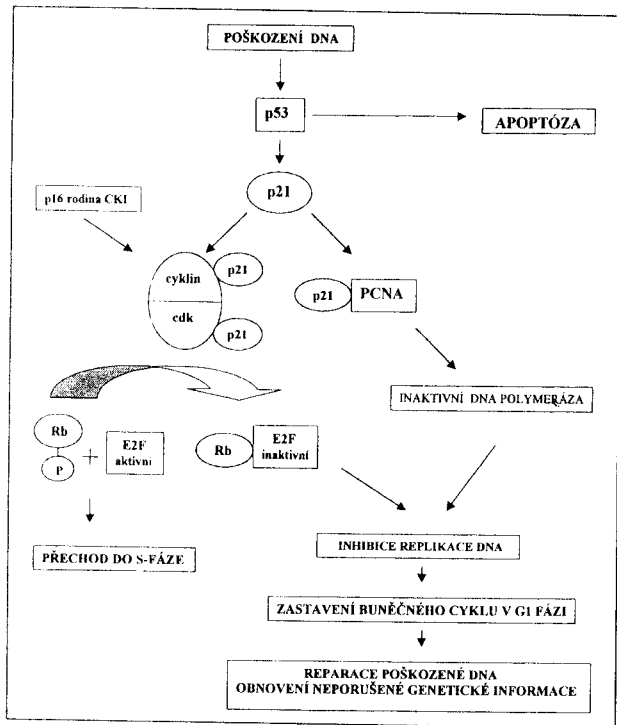
Aktivita cyklin-dependentních kináz je regulována řadou mechanismů, které ovlivňují jejich fosforylaci na specifických regulačních místech, intenzitu jejich syntézy a v neposlední řadě poločas rozpadu. Na regulaci CDKs se významně podílí skupina proteinů nazývaných jako inhibitory CDKs (zkratka CKIs), které mají schopnost inaktivovat cyklin/CDK komplexy a navodit zastavení buněčného cyklu v  $G_1/S$  kontrolním bodě. Tyto CKIs hrají klíčovou úlohu nejen v regulaci buněčného cyklu, ale i v mnoha dalších procesech v buňce, jako je diferenciace, stárnutí (senescence) nebo apoptóza (8, 22).

Inhibitory jsou rozdělovány do dvou skupin podle jejich aminokyselinové sekvence a biochemických mechanismů jejich účinku: do první, tzv. p16 rodiny CKIs, jsou zařazovány proteiny p16<sup>Ink4a</sup>, p15<sup>Ink4b</sup>, p18<sup>Ink4c</sup> a p19<sup>Ink4d</sup>, do druhé, tzv. p21 rodiny CKI, patří protein p21<sup>WAF1,CIP1,SDI1,MDA6</sup> a s ním příbuzné proteiny p27<sup>kip1</sup> a p57<sup>kip2</sup> (2, 10, 35).

Proteiny patřící do p16 rodiny inhibují především aktivitu komplexů *cdk4* a *cdk6* s cykliny *D*, které se podílejí na fosforylaci nádorového supresoru Rb (protein retinoblastomu). Fosforylace proteinu Rb je kritickým krokem při regulaci jeho anti-onkogenního účinku a buňky, které jsou zablokovány v  $G_1$  fázi buněčného cyklu, se vyznačují přítomností hypofosforylované formy tohoto proteinu. Tato forma proteinu Rb tvoří komplexy s celou řadou pozitivních transkripčních faktorů jako jsou proteiny rodiny E2F, kontroluje jejich funkci, brání transkripci DNA a tím vyvolává zastavení buněčného cyklu v  $G_1/S$  kontrolním bodě. Je-li protein Rb hyperfosforylován, jsou transkripční faktory E2F z tohoto komplexu uvolněny a je umožněno započítí transkripce a další průběh buněčného cyklu (18, 31).

Protein p21 (40) byl objeven v roce 1993 nezávisle několika laboratorami, a to jako protein inhibující růst buněk indukovaný nádorovým supresorem p53 (byl označen jako „wild-type activated fragment 1“, ve zkratce *WAF1*) (12), jako přirozený inhibitor cyklin-dependentních kináz („cyklin-dependent kinase inhibitor protein 1“, ve zkratce *CIP1*) (16), jako protein hromadící se ve stárnoucích buňkách („senescence derived inhibitor of cell growth 1“, ve zkratce *SDI1*) (33) a jako protein mající úlohu při diferenciaci melanomu („melanoma differentiation-associated protein“, ve zkratce *MDA6*) (20). Studium proteinu p21<sup>WAF1</sup> je neustále středem zájmu celé řady laboratoří, o čemž svědčí více než 700 původních prací zabývajících se problematikou proteinu p21 publikovaných za poslední tři roky, přičemž počet prací s danou tematikou i nadále narůstá (13).

Expresí proteinu p21 je indukována buněčnou diferenciací, senescencí nebo prostřednictvím zvýšené hladiny nemutovaného proteinu p53 (wt p53). Wt p53 protein (24, 25, 26, 28), jehož zvýšená exprese je regulována celou řadou buněčných stresů, má schopnost indukovat jak mechanismy způsobující zastavení buněčného cyklu v  $G_1$  fázi, tak mechanismy vedoucí k programované buněčné smrti – apoptóze. Cílem zastavení buněčného cyklu v  $G_1$  fázi zprostředkovaného proteinem p53 je získání dostatečně dlouhé doby k reparaci poškozené DNA před její další syntézou (S-fází). Tento blok je zprostředkován p53 závislou indukcí proteinu p21 (Obrázek 2). Existuje názor, že protein p21 se může přímo zapojit do p53-indukované apoptózy, ale jeho úloha v tomto procesu není zcela objasněna (1, 29, 43). Některé experimenty jednoznačně potvrzují, že protein p21 chrání buňky před poškozením jejich DNA a před prostaglandinem-indukovanou apoptózou. Jsou však známé i výsledky, které naopak naznačují, že primární úlohou proteinu p21 v apoptóze je indukce velkého počtu kli-



Obrázek 2: Úloha proteinu p21<sup>WAF1</sup> v regulaci buněčného cyklu. Transkripce proteinu p21 je regulována antionkogenem p53 reagujícím na poškození DNA v důsledku buněčného stresu. V závislosti na stupni tohoto poškození jsou aktivovány buď biochemické dráhy vedoucí buňku k apoptóze nebo k zastavení buněčného cyklu v G<sub>1</sub> fázi, které je realizováno prostřednictvím proteinu p21. Hlavními funkcemi proteinu p21 je vazba různých typů komplexů cyklinu s cyklin-dependentní kinázou a proliferančním jaderným antigenem PCNA, což ve svém důsledku vede k inhibici replikace DNA a k zastavení buněčného cyklu v G<sub>1</sub> fázi.

dových buněk se zvýšenou tvorbou fragmentované DNA (13). Existuje celá řada na wt p53 nezávislých mechanismů, které jsou zodpovědné za indukci exprese proteinu p21 (30). Li a spol. (1995) (27) prokázali, že u p53-deficientních buněk (např. u nádorové buněčné linie tlustého střeva LS1034) dochází po indukci růstovým faktorem TGF- $\beta$  k indukci proteinu p21. K indukci proteinu p21 dochází i po stimulaci klidových buněk mitogenním signálem nebo v průběhu ontogeneze – příkladem je diferenciace myeloblastů, kdy je protein p21 aktivovaný svalově specifickým transkripčním faktorem MyoD (8, 15). Wt p53 nezávislá exprese proteinu p21 může být vyvolána i celou řadou chemických látek (např. adriamycinem) (29). Nová zjištění, že exprese proteinu p21 je zvýšena v některých plně diferencovaných tkáních (například ve svalu nebo v epitelových buňkách trávicího traktu), podporují názor, že protein p21 u těchto buněk napomáhá udržet blok buněčného cyklu (11, 13, 34).

Značnou strukturální podobnost s proteinem p21<sup>WAF1</sup> vykazují příbuzné proteiny p27<sup>kip1</sup> a p57<sup>kip2</sup>. Přes tuto značnou homologii existují mezi těmito proteiny i určité funkční rozdíly. Příkladem je protein p27, jehož syntéza je stimulována především faktorem TGF a kontaktní inhibicí buněk (10, 17). Tento protein je akumulován v klidových buňkách a při odpovědi na mitogenní stimulaci jeho hladina klesá, zatímco hladina proteinu p21 je v klidových buňkách velmi nízká a vzrůstá teprve po aktivaci tímto mitogenem. Stejně jako protein p21 mají i proteiny p27 a p57 významnou úlohu v ontogenezi (11, 19, 35, 37, 41), kde se podílejí na ukončení buněčného cyklu při terminální diferenciaci buněk.

### Struktura a funkce proteinu p21

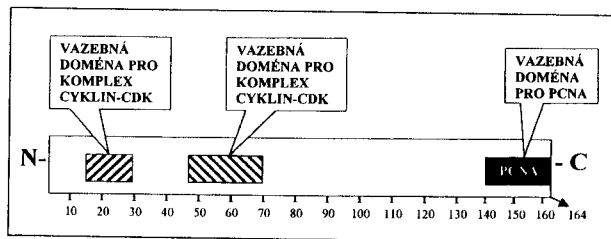
Lidský gen Waf1/CIP1 je tvořen třemi exony umístěnými na chromozómu 6p21.2, které kódují polypeptid o délce 164 ami-

nokyselin a hmotnosti 21 kDa lokalizovaný v jádře buňky. Homology lidského proteinu p21 byly prokázány u myši, krysy, kočky a pravděpodobně existují u hmyzu (např. u drosophil), rostlin a kvasinek (3, 13, 17, 22).

Za normálních fyziologických podmínek má protein p21 schopnost vytvářet komplexy s různými cyklin/CDK komplexy (N-koncová doména proteinu, aminokyseliny 1-80) a s proliferančním jaderným antigenem PCNA (C-koncová doména proteinu, aminokyseliny 142-163) (5, 6, 7, 9, 39) (Obrázek 3). Tento proliferanční jaderný antigen se účastní procesu replikace (jako součást DNA-polymerázy), rekombinace a reparace DNA. Interakce s proteinem p21 brání PCNA vytvářet aktivní komplex s DNA-polymerázou, jehož přítomnost je nezbytná pro správný průběh replikace, narušuje však reparační funkce PCNA (např. excize nukleotidů) (23, 36). Tímto mechanismem se tedy protein p21 podílí na inhibici syntézy DNA a navození zastavení buněčného cyklu v G<sub>1</sub>/S kontrolním bodě cyklu. Aktivita C-koncové domény proteinu p21 interagující s PCNA však není sama o sobě pro zastavení růstu nádorových buněk dostačující. Naopak N-koncová doména proteinu p21, na níž se váží cyklin/CDK komplexy, je schopna inhibovat růst nádorových buněk a bylo prokázáno, že samotná tato vazebná doména je dokonce silnějším supresorem růstu nádorových buněk než celý wt p21 protein (5, 14, 35).

Interakce proteinu p21 s cyklin/CDK komplexy je tedy zodpovědná za inhibici cyklin-dependentních kináz specifických pro G<sub>1</sub>/S přechod, které pak nejsou schopny fosforylovat celou řadu regulačních proteinů včetně pRb (17, 38), což se projeví zastavením buněčného cyklu v G<sub>1</sub> fázi. Protein p21 efektivně inhibuje s vysokou účinností kinázy *cdk2*, *cdk3*, *cdk4* a *cdk6* tvořící komplexy s *cykliny A, B, D a E* (35), s nižší účinností také komplexy *cdk1/cyklin B* a *cdk5/p35*, neasociuje s komplexem *cdk7/cyklin H* (13).

Poslední výzkumy zabývající se studiem mechanismu interakce proteinu p21 s CDKs ukazují, že komplexy cyklin-cdk-p21 mohou existovat jak v enzymaticky aktivním, tak v inaktivním stavu v závislosti na hladině proteinu p21 v buňce (5, 8, 42). V proliferujících buňkách s nízkou hladinou proteinu p21 si CDKs ponechávají svoji kinázovou aktivitu, která je však zrušena dalším zvýšením koncentrace proteinu p21. Změna aktivních komplexů na komplexy inaktivní zřejmě nastává změnou molárního poměru proteinu p21 a cyklin/CDK komplexů (aktivní komplexy obsahují pouze jednu molekulu p21, která pravděpodobně stimuluje enzymatickou aktivitu komplexu, zatímco inaktivní obsahují více p21 podjednotek). Tento mechanismus byl popsán jak u lidských nádorových buněk, tak u normálních diploidních fibroblastů. Protein p21, interagující jak s komplexy cyklinů a CDKs, tak s PCNA, koordinuje funkci CDKs v regulaci buněčného cyklu s procesy replikace a reparace DNA (8). Snížená exprese proteinu p21 byla detekována v mnoha typech nádorů, především v souvislosti s nefunkčním proteinem p53. V nádorech močového měchýře, prostaty a některých dalších byly nalezeny nefunk-



Obrázek 3: Schéma proteinu p21<sup>WAF1</sup>. Protein p21 je tvořen 164 aminokyselinami a má hmotnost 21 kDa. Pro jeho funkci jsou nejvýznamnější tři oblasti: dvě vazebné domény pro komplexy cyklinu s cyklin-dependentní kinázou v N-koncové části proteinu a vazebná doména pro proliferanční jaderný antigen PCNA na C-konci.

ní formy proteinu p21, které svoji funkci ztratily v důsledku mutace (13, 29).

p21<sup>WAF1</sup> je tedy multifunkční protein, indukovaný mnoha intracelulárními a extracelulárními signály, který realizuje spojení mezi regulací buněčného cyklu a mechanismy regulujícími stárnutí a diferenciaci buněk. Absence funkčního proteinu p21 má za následek porušení regulace buněčného cyklu, abnormální diferenciaci buňky a silnou predispozici k transforma-

ci buňky onkogeny (jako např. *ras*) vedoucí k tvorbě nádoru. Z výše uvážených skutečností jednoznačně vyplývá, že nefunkční protein p21 se v poslední době stává stále častějším cílem prací zabývajících se vývojem protinádorové terapie (1, 4).

**Tato práce byla podporována grantovými projekty GA ČR 312/99/1550, IGA MZ ČR 47 83-3 a MŠMT No. VS 96154.**

#### Literatura:

1. Ahmad N., Feyes D.K., Agarwal R., Mukhtar H.: Photodynamic therapy results in induction of WAF1/CIP1/P21 leading to cell cycle arrest and apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998 Jun 9;95(12):6977-82.
2. Baghdassarian N., Ffrench M.: Cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs) and hematological malignancies. *Hematol. Cell. Ther.* 1996 Aug;38(4):313-23.
3. Ball K.L., Lane D.P.: Human and plant proliferating-cell nuclear antigen have a highly conserved binding site for the p53-inducible gene product p21/WAF1. *Eur. J. Biochem.* 1996 May 1;237(3):854-61.
4. Ball K.L., Lain S., Fahraeus R., Smythe C., Lane D.P.: Cell-cycle arrest and inhibition of Cdk4 activity by small peptides based on the carboxy-terminal domain of p21/WAF1. *Curr. Biol.* 1997 Jan 1;7(1):71-80.
5. Cai K., Dynlacht B.D.: Activity and nature of p21(WAF1) complexed during the cell cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998 Oct 13;95(21):12254-9.
6. Cayrol C., Knibiehler M., Ducommun B.: p21 binding to PCNA causes G1 and G2 cell cycle arrest in p53-deficient cells. *Oncogene* 1998 Jan 22;16(3):311-20.
7. Cayrol C., Ducommun B.: Interaction with cyclin-dependent kinases and PCNA modulates proteasome-dependent degradation of p21. *Oncogene* 1998 Nov 12; 17(19):2437-44.
8. Chellappan S.P., Giordano A., Fisher P.B.: Role of cyclin-dependent kinases and their inhibitors in cellular differentiation and development. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1998;227:57-103.
9. Chen J., Jackson P.K., Kirschner M.W., Qutta A.: Separate domains of p21 involved in the inhibition of Cdk kinase and PCNA. *Nature* 1995 Mar 23;374(6520):386-8.
10. Clurman B.E., Porter P.: New insights into the tumor suppression function of P27. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998 Dec 22;95(26):15158-60.
11. Di Cunto F., Topley G., Calautti E., Hsiao J., Ong L., Seth P.K., Dotto G.P.: Inhibitory function of p21Cip1/WAF1 in differentiation of primary mouse keratinocytes independent of cell cycle control. *Science* 1998 May 15;280(5366):1069-72.
12. el-Deiry W.S., Tokino T., Velculescu V.E., Levy D.B., Parsons R., Trent J.M., Lin D., Mercer W.E., Kinzler K.W., Vogelstein B.: WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993 Nov 19;75(4):817-25.
13. el-Deiry W.S.: p21/p53, cellular growth control and genomic integrity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1998;227:121-37.
14. Gulbis J.M., Kelman Z., Hurwitz J., O'Donnell M., Kuriyan J.: Structure of the C-terminal region of p21(WAF1/CIP1) complexed with human PCNA. *Cell* 1996 Oct 18;87(2):297-306.
15. Halevy O., Novitch B.G., Spicer D.B., Skapek S.X., Rhee J., Hannon G.J., Beach D., Lassar A.B.: Correlation of terminal cell cycle arrest of skeletal muscle with induction of p21 by MyoD. *Science* 1995 Feb 17;267(5200):1018-21.
16. Harper J.W., Adami G.R., Wei N., Keyomarsi K., Elledge S.J.: The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell* 1993 Nov 19;75(4):805-16.
17. Harper J.W., Elledge S.J., Keyomarsi K., Dynlacht B., Tsai L.H., Zhang P., Dobrowolski S., Bai C., Connell-Crowley L., Swindell E., Fox M.P., Wei N.: Inhibition of cyclin-dependent kinases by p21. *Mol. Biol. Cell* 1995 Apr;6(4):387-400.
18. Harris E.E., Kao G.D., Muschel R.J., McKenna W.G.: Potential applications of cell cycle manipulation to clinical response. *Cancer Treat. Res.* 1998;93:169-90.
19. Horký M., Kuchtičková Š., Vojtěšek B., Kolář F.: Induction of cell-cycle inhibitor p21 in rat ventricular myocytes during early postnatal transition from hyperplasia to hypertrophy. *Physiol. Res.* 1997; 46(3):233-5.
20. Jiang H., Lin J., Su Z.Z., Herlyn M., Kerbel R.S., Weissman B.E., Welch D.R., Fisher P.B.: The melanoma differentiation-associated gene mda-6, which encodes the cyclin-dependent kinase inhibitor p21, is differentially expressed during growth, differentiation and progression in human melanoma cells. *Oncogene* 1995 May 4;10(9):1855-64.
21. Kamb A.: Cell-cycle regulators and cancer. *Trends Genet.* 1995 Apr;11(4):136-40.
22. Kamb A.: Cyclin-dependent kinase inhibitors and human cancer. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1998;227:139-48.
23. Kelman Z.: PCNA: structure, functions and interactions. *Oncogene* 1997 Feb 13;14(6):629-40.
24. Lane D.P., Crawford L.V.: T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979 Mar 15;278(5701):261-3.
25. Lane D.P.: Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992 Jul 2;358(6381):15-6.
26. Levine A.J.: p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997 Feb 7;88(3):323-31.
27. Li C.Y., Suardet L., Little J.B.: Potential role of WAF1/Cip1/p21 as a mediator of TGF-beta cytoinhibitory effect. *J. Biol. Chem.* 1995 Mar 10;270(10):4971-4.
28. Linzer D.I., Levine A.J.: Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979 May;17(1):43-52.
29. Lu Y., Yamagishi N., Yagi T., Takebe H.: Mutated p21(WAF1/CIP1/SD11) lacking CDK-inhibitory activity fails to prevent apoptosis in human colorectal carcinoma cells. *Oncogene* 1998 Feb 12;16(6):705-12.
30. Michieli P., Chedid M., Lin D., Pierce J.H., Mercer W.E., Givol D.: Induction of WAF1/CIP1 by a p53-independent pathway. *Cancer Res.* 1994 Jul 1;54(13):3391-5.
31. Morgan S.E., Kastan M.B.: p53 and ATM: cell cycle, cell death, and cancer. *Adv. Cancer Res.* 1997;71:1-25.
32. Nigg E.A.: Cyclin-dependent protein kinases: key regulators of the eukaryotic cell cycle. *Bioessays* 1995 Jun;17(6):471-80.
33. Noda A., Ning Y., Venable S.F., Pereira-Smith O.M., Smith J.R.: Cloning of senescent cell-derived inhibitors of DNA synthesis using an expression screen. *Exp. Cell Res.* 1994 Mar;211(1):90-8.
34. Parker S.B., Eichele G., Zhang P., Rawls A., Sands A.T., Bradley A., Olson E.N., Harper J.W., Elledge S.J.: p53-independent expression of p21Cip1 in muscle and other terminally differentiating cells. *Science* 1995 Feb 17;267(5200):1024-7.
35. Sherr C.J., Roberts J.M.: Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases. *Genes Dev.* 1995 May 15;9(10):1149-63.
36. Shivji M.K., Grey S.J., Strausfeld U.P., Wood R.D., Blow J.J.: Cip1 inhibits DNA replication but not PCNA-dependent nucleotide excision-repair. *Curr. Biol.* 1994 Dec 1;4(12):1062-8.
37. Steinman R.A., Huang J., Yaroslavskiy B., Goff J.P., Ball E.D., Nguyen A.: Regulation of p21(WAF1) expression during normal myeloid differentiation. *Blood* 1998 Jun 15;91(12):4531-42.
38. Velculescu V.E., El-Deiry W.S.: Biological and clinical importance of the p53 tumor suppressor gene. *Clin. Chem.* 1996 Jun;42(6 Pt 1):858-68.
39. Warbrick E., Lane D.P., Glover D.M., Cox L.S.: A small peptide inhibitor of DNA replication defines the site of interaction between the cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1 and proliferating cell nuclear antigen. *Curr. Biol.* 1995 Mar 1;5(3):275-82.
40. Xiong Y., Hannon G.J., Zhang H., Casso D., Kobayashi R., Beach D.: p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature* 1993 Dec 16;366(6456):701-4.
41. Yamamoto H., Soh J.W., Shirin H., Xing W.Q., Lim J.T., Yao Y., Slosberg E., Tomita N., Schieren I., Weinstein I.B.: Comparative effects of overexpression of p27/Kip1 and p21Cip1/Waf1 on growth and differentiation in human colon carcinoma cells. *Oncogene* 1999 Jan 7;18(1):103-15.
42. Zhang H., Hannon G.J., Beach D.: p21-containing cyclin kinases exist in both active and inactive states. *Genes Dev.* 1994 Aug 1;8(15):1750-8.
43. Zhang Y., Fujita N., Tsuruo T.: Caspase-mediated cleavage of p21/Waf1/Cip1 converts cancer cells from growth arrest to undergoing apoptosis. *Oncogene* 1999 Feb 4;18(5):1131-8.



## RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA DVOU DRUHŮ ANTIBAKTERIÁLNÍ PROFYLAXE U NEMOCNÝCH PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KOSTNÍ DŘENĚ: FLUROCHINOLON PLUS TRIMETHOPRIM/SULFAMETOXAZOL VERSUS FLUROCHINOLON V MONOTERAPII

## FLUROQUINOLONE PLUS TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE VERSUS FLUROQUINOLONE ALONE FOR ANTIBACTERIAL PROPHYLAXIS IN ALLOGENETIC BONE MARROW TRANSPLANT RECIPIENTS

CETKOVSKÝ P., ŠKOPEK P., JINDRA P.

HEMATOLOGICKO - ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, JEDNOTKA PRO TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ  
FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEN

**Souhrn:** *Východiska:* Rezorbovatelná antibiotika (ATB) jsou používána jako součást antibakteriální profylaxe u nemocných po transplantaci kostní dřeně (BMT). Aplikace těchto ATB v monoterapii však může mít i nevýhody: nemocní dostávající fluorochinolony (FQ) mají vyšší počet G+ infekcí a naopak, pacienti, u nichž je podáván trimethoprim/sulfametoxazol (TMS), mají častější výskyt G- infekcí. Proto se jeví praktické používat tyto léky v kombinaci. *Typ studie a soubor:* U 70 nemocných po alogenní BMT jsme provedli retrospektivní analýzu mající za cíl porovnat účinnost kombinace TMS a FQ s monoterapií FQ. U prvních 35 nemocných (skupina A) byla podávána kombinace TMS (960 mg tablety dvakrát denně) a ofloxacin (200 mg tablety dvakrát denně). Další 35 pacientů (skupina B) bylo léčeno monoterapií FQ (ve stejné dávce). Obě skupiny byly porovnatelné v mediánu věku, pohlaví, druhu diagnózy, počtu transplantovaných nukleárních buněk, stádiu nemoci i předchozí terapii. *Metody a výsledky:* U většiny nemocných v obou skupinách byla profylaxe ukončena pro febrilie: 23 vs 27 (65.7% vs 77.1%). 2 nemocní ze skupiny A ukončili profylaxi z důvodů intolerance TMS. 4 pacienti ze skupiny A a pouze 1 ze skupiny B (11.4% vs 2.86%,  $p < 0.05$ ) v profylaxi pokračovali až do přijetí transplantátu, neměli žádnou febrilní komplikaci a proto nepotřebovali být léčeni kombinací širokospektrých ATB i.v. Teplota nejasného původu byla diagnostikována u 5 (14.3%) vs 6 (17.1%) pacientů. Byl nalezen stejný počet mikrobiologicky dokumentovaných infekcí (1 v každé skupině) i klinicky dokumentovaných infekcí (4 v každé skupině). Bakteriémie byla nalezena u 12 nemocných (34.3%) v obou skupinách, sepsis u 9 (25.7%) vs 11 (31.4%) pacientů. Navzdory našemu očekávání nepřišlo přidání TMS k FQ ke snížení výskytu G+ infekcí: G+ agens byla zjištěna u 10 (28.6%) vs 7 (20%) bakteriemií a u 8 (22.9%) vs 5 sepsí (14.3%). G- bakterie byly vykultivovány u 3 (8.6%) vs 5 (14.3%) bakteriemií a překvapivě pouze u 1 nemocného ze skupiny A a 6 pacientů se sepsí ve skupině B [2.96% vs 17.1%,  $p < 0.05$ ]. Mezi skupinami nebyl nalezen rozdíl v době léčebné aplikace širokospektrých ATB, délce hospitalizace nebo trvání neutropenie či trombocytopenie, stejně jako v mediánu doby, která uplynula před výskytem teplot. *Závěry:* Přidání TMS do kombinace s FQ je finančně nenáročný, netoxický, dobře tolerovaný a účinný profylaktický postup, který vede ke snížení výskytu G- sepsí. Domníváme se, že praktický význam této upravené kombinace by mohl být využit někdy v budoucnosti, neboť vývoj rezistence citlivosti mikroorganismů k FQ, je-li podáván v monoterapii, určitě povede k nutnosti hledat nové kombinace (či nové léky) k provádění antibakteriální profylaxe u nemocných po alogenní BMT.

**Klíčová slova:** - alogenní transplantace kostní dřeně - antibakteriální profylaxe - fluorochinolony - trimethoprim/sulfametoxazol - infekční komplikace - sepsis

**Summary:** *Backgrounds:* Absorbable antibiotics (ATB) are used as a part of antibacterial prophylaxis in patients after bone marrow transplantation (BMT), but monotherapy with these drugs may have some disadvantages: patients on fluoroquinolones (FQ) have a higher rate of G+ infections, and G- infections are more frequent among patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMS). Thus, it seems to be practical to use these drugs in combinations. *Design and Subjects:* We performed a retrospective analysis comparing the efficacy of combination TMS plus FQ against FQ alone in 70 allogeneic BMT recipients. Group A consisted of 35 patients treated with TMS (960 mg tablets twice daily) plus FQ (ofloxacin 200 mg tablets twice daily). The other 35 patients, group B, received FQ (in the same dose) alone. Both groups were comparable for median age, sexual distribution, diagnosis, number of transplanted cells and disease stages as well as for previous therapies. *Methods and Results:* The majority of the patients in both groups terminated prophylaxis because of fever: 23 vs 27 (65.7% vs 77.1%). Two subjects from group A (5.7% vs 0%) had their prophylaxis discontinued due to intolerance of TMS. Four patients from group A and 1 patient from group B [11.4% vs 2.86%,  $p < 0.05$ ] received prophylaxis until engraftment, remained free of fever and/or infections and never required therapeutic ATB. Fever of undetermined origin was diagnosed in 5 (14.3%) vs 6 (17.1%) patients. The same number of microbiologically documented infections (1 in each group) as well as clinically documented infections (4 in each group) was diagnosed. Bacteremia was found in 12 (34.3%) in both groups, sepsis in 9 (25.7%) vs 11 (31.4%) BMT recipients. In spite of our initial hope for the opposite, the addition of TMS to FQ did little to prevent G+ infections: G+ agents were found in 10 (28.6%) vs 7 (20%) bacteremias and 8 (22.9%) vs 5 sepsis (14.3%). G- bacteria were found in 3 (8.6%) vs 5 (14.3%) bacteremias and surprisingly in only 1 septic patient from group A vs 6 patients with sepsis from group B (2.96% vs 17.1%,  $p < 0.05$ ). There was no difference between the two groups in the duration of therapy with broad-spectrum ATB, hospitalization, the length of neutropenia and thrombocytopenia or in the median time to the onset of fever. *Conclusions:* The addition of TMS to FQ appears to be an inexpensive, nontoxic, well-tolerated and effective preventive regimen able to decrease the incidence of G- sepsis. We practical suspect that a impact of this adapted combination may come in the future because the development of resistance to FQ monotherapy may call for new combinations (or the use of new drugs) in antibacterial prophylaxis in BMT recipients.

**Key words:** - bone marrow transplantation - antibacterial prophylaxis - fluoroquinolones - trimethoprim/sulfamethoxazole - infectious complications - sepsis

## Úvod

V období časně po transplantaci kostní dřeně (bone marrow transplantation: BMT) jsou infekce velmi vážným problémem (1-4). Bylo vyvinuto velké úsilí, jehož cílem bylo pokusit se najít takové preventivní postupy, které by snížily výskyt těchto komplikací. Mnoho studií objevilo, že největší preventivní význam mají dvě následující opatření: umístění nemocných do „ochranného“ nízkomikrobiálního prostředí (v němž je sníženo vystavení nemocných bakteriálním, mykotickým a virovým organismům) a profylaktické podávání antimikrobiálně působících léků. (1-9). Mezi nejrozšířenější postupy patří tzv. reverzní izolace (viz oddíl: Podpurná léčba a prostředí, ve kterém byli nemocní ošetřováni) a podávání rezorbovatelných antimikrobiálních léků. V 80. letech byl nejvíce užíván trimethoprim/sulfametoxazol (TMS). Jedná se o relativně netoxický a finančně nenáročný preparát s akceptovatelným antimikrobiálním spektrem, zahrnujícím gram-pozitivní (G+) i gram-negativní (G-) mikroorganismy (1,2,6-8). V současnosti jsou ze všech perorálně podávaných rezorbovatelných antimikrobiálních preparátů nejpopulárnější fluorochinolony (FQ) (4 - 10). V mnoha studiích bylo potvrzeno, že profylaktické podávání TMS nebo FQ je spojeno s výskytem nižšího počtu infekčních komplikací (5,6,8,11).

Pokud jsou ale tyto léky podávány v monoterapii, tak vedle profitu (snížení počtu některých infekčních komplikací) mohou být přítomny i nevýhody. Profylaxe samotným TMS je spojena s vyšším množstvím G- infekcí (8), zatímco aplikace FQ je sice velmi účinná proti G- bakteriálním infekcím, nepůsobí však proti G+ infekčním agens (hlavně streptokokům a koagulázanegativním stafylokokům) v krevním oběhu, které jsou nejčastější příčinou morbidit nemocných po BMT (8,12 - 14). Někteří autoři prokázali, že pokud se k FQ přidá též lék účinný proti G+ agens, tak skutečně dojde ke snížení počtu G+ infekcí, a proto doporučují nepoužívat FQ v monoterapii, ale v kombinaci s těmito antibiotiky, působícími proti G+ zárodkům (13-18). Podobně bylo vyzkoumáno, že když se TMS kombinuje s léky účinnými proti G- infekcím (např. colistin), tak dochází ke snížení incidence G- infekčních komplikací (8,19). Proto se jeví být praktické nepoužívat tyto antimikrobiálně aktivní léky samostatně, nýbrž je kombinovat. Toto se ukazuje být stále naléhavější i proto, že se ve stále větším množství vyskytuje rezistence mikroorganismů k FQ, což vede k nutnosti přehodnotit používání samotných FQ v profylaxi.

**Cíl práce:** Z výše popsaných důvodů jsme u nemocných po alogenní BMT provedli retrospektivní analýzu (20), mající za cíl porovnat účinnost a snášenlivost dvou postupů: kombinace TMS a FQ versus monoterapie FQ. Kombinace TMS a FQ byla používána v počátcích našeho transplantačního programu. Oba léky jsme aplikovali dohromady v naději, že se nám podaří zachovat současně všechny výhody obou preparátů, jak TMS (aktivitu nejen proti G-, ale i proti G+ agens předností je též účinnost proti *Pneumocystis carinii*), tak i FQ (široké spektrum proti G- infekcím, včetně *Pseudomonas spp.* a *Legionella spp.*). Když byly publikovány výsledky dosažené použitím sólově aplikovaných FQ (např. 3,4,6-9), rovněž jsme tento postup akceptovali.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

### Charakteristika pacientů

Do retrospektivní analýzy bylo zahrnuto 70 nemocných, u kterých byla BMT provedena v období od března 1994 do května 1997 (podrobnější charakteristika nemocných je uvedena v Tab. 1). U prvních 35 nemocných (skupina A) byla profylakticky podávána kombinace TMS (trimethoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg tablety dvakrát denně) a ofloxacin (200 mg tablety dvakrát denně). Následujících 35 nemocných (skupina B) bylo léčeno monoterapií FQ ve stejné dávce. Obě skupiny byly porovnatelné v rozložení následujících parametrů: medián věku, pohlaví, druh diagnózy, stádium nemoci či před-

chozí terapie. Rovněž počet transplantovaných nukleárních buněk (NC) byl srovnatelný v obou skupinách: ve skupině A bylo převedeno  $2.85 \times 10^8$  NC/kg (1.96 - 5.2), ve skupině B:  $2.67 \times 10^8$  NC/kg (0.54 - 4.83). Předtransplantační příprava (tzv. BUCY2) sestávala z busulfanu (BU, 16 mg/kg) a cyklofosfamidu (CY, 120 mg/kg). U nemocných transplantovaných od nepříbuzných dárců či od rodinných dárců s neshodou v HLA systému byl k přípravě BUCY2 přidán antithymocytární globulin (ATG). Nemocní s těžkou aplastickou anémií byli k transplantaci připravováni buď samotným CY (200 mg/kg) nebo kombinací CY a ATG. Profylaxe nemocí reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GvHD) byla prováděna dle protokolu ze Seattle: cyklosporin A (CyA) a krátkodobé podávání metotrexátu (MTX). U nemocných s vyšším rizikem relapsu základní hematologické nemoci (akcelerovaná chronická myeloidní leukémie /CML/ nebo akutní leukémie v nekompletní remisi: akutní myeloidní leukémie /AML/ či akutní lymfoblastická leukémie, atd) byl podáván pouze samotný CyA. Nebyl nalezen významný rozdíl mezi oběma skupinami v incidenci či stupni akutní GvHD (tato data nejsou demonstrována).

### Podpurná léčba a prostředí, ve kterém byli nemocní ošetřováni

Nemocní byli ošetřováni v jednolůžkových pokojích s přetlakovou filtrací vzduchu (HEPA filtry) v podmínkách tzv. reverzní izolace (všechny osoby vstupující do pokojů nemocných dodržovaly následující opatření: mytí rukou, používání ochranných pláštů, rukavic a ústních masek). Antimikrobiální profylaxe byla u nemocných zahajována ihned po přijetí na transplantační jednotku, obvykle 7-10 dní před BMT a pokračovala, pokud absolutní počet neutrofilních segmentů (ANC) po tři po sobě následující dny nedosáhl hodnoty vyšší  $0.5 \times 10^9/l$  nebo pokud se neobjevily febrilní komplikace (teploty vyšší než  $38^\circ C$ ) či známky infekce. Současně s ukončením antimikrobiální profylaxe byla zahájena léčba kombinací širokospektrých antibiotik intravenózně dle platného protokolu (naprostě většinou nemocných byla aplikována kombinace ceftazidim a gentamycin). Teplota byla definována jako axilární naměřená teplota vyšší než  $38^\circ C$ , která se neobjevila v souvislosti s podáváním krevních derivátů, cytostatik, atd. Všem nemocným byla povolena pouze tzv. nízkobakteriální strava (např. maso, ovoce a zelenina jenom tepelně upravené, atd.). Nemocní, vedle antibakteriální profylaxe, preventivně dostávali též antivykutika (flukonazol nebo itraconazol) a protivirovou profylaxi: acyklovir v dávce  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ . Všem pacientům byl zaveden centrální žilní katétr (CŽK), nejčastěji cestou vena subclavia. Aby se vyloučila infekce omezená jen na jedno lumen CŽK, tak byla antibiotika podávána střídavě do všech ústí dvojluminálních či třiluminálních CŽK.

Tabulka 1.  
Předtransplantační charakteristika 70 pacientů

	Skupina A	SKUPINA B
Počet nemocných	35	35
Věk: roky	37 (17-52)	39 (16-55)
Pohlaví: (muži/ženy)	16/19	18/17
Nemoc(n):		
Chronická myeloidní leukémie	18	18
Těžká aplastická anémie	3	2
Akutní myeloidní leukémie	10	9
Akutní lymfoblastická leukémie	4	5
Mnohočetný myelom	0	1
Transplantát: (Příbuzný/MUD)	31/4	31/4

Zkratky: Příbuzný - HLA ident. sourozenec, MUD - nepříbuzný dobrovolný dárc

Cytokiny (především granulocyty colony-stimulating factor, G-CSF) byly podávány u většiny nemocných, většinou s výjimkou nemocných s CML či AML. Substituce krevními deriváty byly prováděny v následujících případech: erytrocytární resuspense tehdy, došlo-li k poklesu hodnoty hemoglobinu pod 80 g/l, trombocytární koncentráty byly podávány tak, aby hladina krevních destiček byla udržována na hodnotách alespoň  $20 \times 10^9/l$ .

### Mikrobiologická vyšetření

Po celou dobu antimikrobiální profylaxe se jedenkrát týdně provádělo vyšetření: kultivace z orofaryngu, vagíny nebo předkožky, konečniku, kůže v oblasti třísel a vstupu CZK (před a po dezinfekci), dále kultivace moči a hemokultivace z CZK. V případě teploty byla odebrána krev na hemokultivaci před zahájením podávání kombinace širokospektrých antibiotik a opakována o 24 hodin později. Vyšetřování stolice na enterotoxin *Clostridium difficile* bylo prováděno v případě, že byl přítomen průjem nebo teplota spojená s bolestmi břicha. Kultivační stěry byly inkubovány a za použití konvenčních metod byly určovány objevující se mikroorganismy. Všechny bakteriální izoláty z krve byly testovány za použití automatické metody (Bactec).

### Definice infekčních komplikací

Infekční komplikace byly klasifikovány dle již dříve publikované definice (21).

**a) Teplota nejasného původu** (fever of undetermined origin: FUO): jako FUO byla definována každá nově se objevivší axilární teplota vyšší než  $38^\circ\text{C}$ , která nebyla spojena s klinicky či mikrobiologicky definovanou infekcí či podáním krevních produktů nebo léků.

**b) Bakteriémie:** jako bakteriémie byl diagnostikován stav, při němž byla teplota spojena s nálezem alespoň jedné pozitivní hemokultury (s nálezem jakékoliv bakterie, s výjimkou koaguláza-negativních stafylokoků či korynebakterií, u nichž ke konstatování pozitivní hemokultury bylo nezbytné tato agens nalézt alespoň při dvou příležitostech).

**c) Infekce** byla určena jako mikrobiologicky definována tedy, bylo-li detekováno infekční agens z místa infekce nebo jako klinicky definována, objevila-li se teplota jasně v souvislosti s klinickými projevy (např. plicní infiltráty, zánětlivé změny kůže či měkkých tkání, enterokolitis, apod.), ale kultivace z tohoto podezřelého místa byla negativní (či nemohla být provedena).

Ke klinické diagnóze sepse byla použita námi již dříve publikovaná kritéria (22, 23), mírně modifikována dle doporučení The Veteran Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Nemocní byly označovány jako septičti, když byly v průběhu posledních 24 hodin nalezeny alespoň 3 z následujících příznaků: 1. opakovaná axilární teplota vyšší než  $38,5^\circ\text{C}$  nebo nižší než  $35,6^\circ\text{C}$ , 2. dechová frekvence vyšší než 28/min nebo arteriální  $\text{pCO}_2$  nižší než 4,2 kPa, 3. srdeční frekvence vyšší než 100/min, 4. systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg nebo střední krevní tlak nižší než 70 mmHg nebo nutnost aplikovat norepinefrin a 5. pozitivní hemokultura.

### Statistické metody

Výsledky byly zpracovány počítačově pomocí statistického software BMDP SOLO. Byla použita dvojitá analýza variance a Studentův t-test (two-tailed). Hodnoty jsou udávány jako medián (a rozmezí).

### VÝSLEDKY

#### 1. Snášelnost, doba trvání a důvody ukončení profylaxe, výskyt teplot.

U většiny nemocných bylo preventivní podávání antimikrobiálních léků ukončeno pro výskyt teploty: u 23/35 ze skupiny A a 27/35 ze skupiny B (65,7 % vs 77,1 %, NS).

Osm pacientů ze skupiny A a 7 ze skupiny B (22,9 % vs 20 %, NS) muselo ukončit perorálně aplikovanou profylaxi: 2 nemocí z každé skupiny z důvodů neovlivnitelného zvracení (navzdory mohutné antiemetické léčbě) způsobeného vysocedávkovanou chemoterapií před BMT, u dalších 2 pacientů ze skupiny A bylo přerušeno léčení způsobeno gastrointestinální (GIT) nesnášenlivostí (nausea, zvracení, atd.) TMS (pro porovnání, žádný nemocný ze skupiny B neukončil léčbu pro intoleranci FQ). U 4 nemocných ze skupiny A a 5 pacientů ze skupiny B (11,4 % vs 14,3 %, NS) bylo nutno ukončit profylaxi, neboť nemocní nebyli schopni polykat tablety při těžkém stupni orofaryngeální mukositidy, která se objevila jako projev těžké GIT toxicity přípravného předtransplantačního režimu (tito nemocní byli při převádění na parenterální profylaxi /ciprofloxacin 200 mg denně/afebrilní). U žádného nemocného nemuselo být ukončeno podávání TMS pro hypersensitivitu (kožní reakce, eosinofilie, atd.).

Čtyři pacienti ze skupiny A a pouze 1 ze skupiny B (11,4 % vs 2,86 %,  $p(0,05)$ ) dostávali profylaxi až do doby přihojení štěpu, neboť u nich nebyla diagnostikována žádná febrilní či infekční komplikace, a proto nebylo zapotřebí podávat kombinaci širokospektrých antibiotik intravenózně (detailně viz Tab. 2 a Tab. 3). Též z tohoto důvodu byla profylaxe u skupiny A podávána delší dobu než u skupiny B (18 dní /0-41/ vs 15 /0-36/ dní, NS). FUO byla diagnostikována u 5/35 (14,3 %) nemocných ze skupiny A a u 6/35 (17,1 %) ze skupiny B. Nebyly rovněž nalezeny významné rozdíly mezi oběma skupinami v trvání období, než se objevily febrilní komplikace: v den +5 (-4 až +10) po BMT u skupiny A a v den +4 (-2 až +12) ve skupině B. Průměrná doba trvání teploty se rovněž významněji nelišila: 7 dní (0-19) vs 8 dní (0-17).

#### 2. Bakteriémie, sepse a ostatní infekce

Detaily ukazuje Tab. 3.

**a) Pozitivní hemokultury** byly nalezeny u 26/35 (74,5 %) nemocných ze skupiny A a mezi 27/35 (77,1 %) ze skupiny B. Jednalo se o 12 bakteriemií v každé skupině (dále 9 septických stavů (definice viz výše) ve skupině A a 11 ve skupině B. U 3 nemocných ze skupiny A a u 2 pacientů ze skupiny B byly diagnostikovány mikrobiologicky či klinicky dokumentované infekce, 2x pozitivní hemokultury byly nalezeny ve skupině A a 1x ve skupině B u nemocných bez teploty během podávání antimikrobiální profylaxe (v této bylo pokračováno, neboť nález byl asymptomatický a nemocní byli bez teploty) léčba širokospektrými antibiotiky nebyla zahajována a nemocní až do doby konstatování přihojení štěpu dostávali pouze preventivní kombinaci antimikrobiálních léků (jednalo se o *Staphylococcus epidermidis* či jiné koaguláza-negativní stafylokoky).

**b). Bakteriémie a agens izolované z hemokultur.** V každé skupině nemocných byla bakteriémie diagnostikována ve 20 případech (34,3%). Organismy způsobující tyto nálezy byly v obou skupinách hlavně G+: *Staphylococcus epidermidis* u 10/35 ve skupině A a mezi 7/35 ve skupině B (28,6 % vs 20 %, NS). Další G+ agens: 1. jiné koaguláza-negativní stafylokoky či korynebakteria: po 2 nálezích v každé skupině (5,7%), 2. *Staphylococcus aureus*: po 1 případě v každé skupině (2,96 %), 3. streptokoky: 1 ve skupině A (2,96 %) a 3 ve skupině B (8,6 %). Byly zjištěny 3 bakteriémie, způsobené G- agens (8,6 %) ve skupině B (1x *Acinetobacter anitratum* a 2x *Pseudomonas aeruginosa*) na rozdíl od skupiny B, kde byl tento stav konstatován 5x (14,3 %), kultivační nálezy byly následující: 1x *Pseudomonas aeruginosa*, 1x *Acinetobacter anitratum*, 1x *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, 1x *Klebsiella pneumoniae*, 1x *Stenotrophomonas maltophilia*. Pouze jeden patogenní mikroorganismus byl nalezen u 7/35 nemocných ze skupiny A a u 6/35 pacientů ze skupiny B (podrobněji viz Tab. 3).

**Sepse** byla diagnostikována u 9 pacientů ve skupině A a u 11 ve skupině B (25,7 % vs 31,4 %, NS). G+ agens byla nalezena u 8 pacientů (22,9 %) ze skupiny A a 5 nemocných (14,3 %)

**Tabulka 2.**  
Důvody ukončení prophylaxe

	SKUPINA A	SKUPINA B
Neschopno pokračovat	8 (22.9%)	7 (20%)
Intolerance	2 (5.7%)	0
Zvracení	2 (5.7%)	2 (5.7%)
Mukositis	4 (11.4%)	5 (14.3%)
Teplota (FUO a infekce)	23 (65.7%)	27 (77.1%)
Profylaxe bez přerušení	4 (11.4%)	1 (2.86%)
n	35 (100%)	35 (100%)

Zkratky: FUO - teplota nejasného původu, \*  $p < 0.05$

**Tabulka 3.**  
Souhrn febrilních a infekčních komplikací

	SKUPINA A	SKUPINA B
FUO	5 (14.3%)	6 (17.1%)
Bakteriémie	12 (34.3%)	12 (34.3%)
Infekce: mikrobiologicky dokumentovaná	1 (2.96%)	1 (2.96%)
Infekce: klinicky dokumentovaná	4 (11.4%)	4 (11.4%)
Infekce: Sepse	9 (25.7%)	11 (31.4%)
Bez infekce či FUO	4 (11.4%)	1 (2.96%)*
n	35 (100%)	35 (100%)

Zkratky: G+: gram-pozitivní, G-: gram-negativní, FUO - teplota nejasného původu, \*  $p < 0.05$

**Tabulka 4.**  
Souhrn mikrobiálních agens izolovaných z krevních kultur u nemocných s bakteriemií či sepsi

	SKUPINA A	SKUPINA B
<b>BAKTERÉMIE</b>	12 (34.3%)	12 (34.3%)
<b>Jeden patogen</b>	7 (20%)	6 (17.1%)
Staphylococcus epidermidis	5 (14.3%)	3 (8.6%)
G+agens (jiné než Staphylococcus epidermidis)	1 (2.96%)	1 (2.96%)
G-agens	1 (2.96%)	2 (5.7%)
<b>Více patogenů</b>	5 (14.3%)	6 (17.1%)
Staphylococcus epidermidis s jiným G+ agens	3 (8.6%)	3 (8.6%)
Staphylococcus epidermidis s G- agens	2 (5.7%)	1 (2.96%)
G-agens s G+agens (jiné než St. epidermidis)	0	2 (5.7%)
<b>SEPSE</b>	9 (25.7%)	11 (31.4%)
G+ agens	8 (22.9%)	5 (14.3%)
G- agens	1 (2.96%)	6 (17.1%)*

Zkratky: G+: gram-pozitivní, G-: gram-negativní, \*  $p < 0.05$

ze skupiny B (Staphylococcus epidermidis: 5x vs 3x, jiné koaguláza-negativní stafylokoky a korynebaktéria: 2x vs 0x, Staphylococcus aureus: 1x vs 0x, streptokoky: 0x vs 2x). G- mikroorganismy byly nalezeny u 1 pacienta ze skupiny A, na rozdíl od 6 septických nemocných ze skupiny B (2.96% vs 17.1%,  $p < 0.05$ ). Příčinná agens ve skupině A: 1x *Pseudomonas aeruginosa*, ve skupině B: 2x *Pseudomonas aeruginosa*, 2x *Acinetobacter anitratum*, 1x *Klebsiella pneumoniae*, 1x *Stenotrophomonas maltophilia*.

**c) Ostatní infekce:** mikrobiologicky dokumentované infekce byly následující: anorektální absces u 1 nemocného ze skupiny A a purulentní kolpitis u 1 pacientky ve skupině B. Klinicky dokumentovaná pneumonie byla diagnostikována u 4 pacientů v každé skupině. Zánět v místě vstupu CZK byl zjišťován v podobném počtu případů v obou skupinách nemocných: (76.7% vs 80%), kultivačně byly nalezeny hlavně koaguláza-negativní stafylokoky a korynebacteria v obou skupinách (63.3% vs 73.3%). Rozdíl v počtu fungemií (3 v každé skupině) či ve výskytu enterokolitidy způsobené *Clostridium difficile* (2 případy v každé skupině) nebyl nalezen. Nebyl diagnostikován ani jeden případ infekce způsobené *Pneumocystis carinii*.

### **3. Doba trvání léčby kombinací širokospektrých antibiotik a trvání hospitalizace**

Nebyly nalezeny významnější rozdíly v době trvání léčby kombinací širokospektrých antibiotik intravenózně mezi oběma skupinami: 15 dní (0-24) vs 14 dní (0-28). Rovněž nebyl zjištěn žádný podstatný rozdíl v době trvání hospitalizace: 39 dní u skupiny A a 40 dní ve skupině B.

### **4. Přihojení štěpu (hematopoietic recovery)**

Navzdory předpokladu, že u nemocných, u nichž je aplikován TMS, by teoreticky mohlo dojít k prodloužení doby přihojení granulocytární linie, tak nebyl zjištěn žádný rozdíl v době trvání neutropenie či trombocytopenie mezi oběma skupinami. Medián času potřebného k dosažení počtu ANC  $0.5 \times 10^9/l$  byl identický v obou skupinách: den +17 u nemocných nedostávajících G-CSF a den +14 u pacientů, u nichž byl aplikován G-CSF, většinou v dávce 10ug/kg/day. Podobně nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v době trvání rekonstituce trombocytů, neboť medián času potřebného k dosažení více než  $50 \times 10^9/l$  krevních destiček byl následující: den +24 po BMT u skupiny A a den +22 u skupiny B.

### **5. Mortalita**

V průběhu hospitalizace zemřeli 4 nemocní ze skupiny A a 5/35 ve skupině B (11.4% vs 14.3%). U žádného nemocného ve skupině A nebyla infekce příčinou smrti (1 nemocný zemřel na multiorgánové selhání /MOF/, 2 nemocní na akutní GvHD a u zbývajících 1 nemocného byla příčinou smrti toxicita CyA pro centrální nervový systém), na rozdíl od skupiny B, kde 2 pacienti zemřeli v důsledku infekce: 1x pneumonitida způsobená cytomegalovirem a 1x mykotická seps (ostatní příčiny smrti ve skupině B: MOF u 2 pacientů a veno-okluzivní choroba jaterní u posledního nemocného).

### **DISKUSE**

Infekční komplikace v období dřeňové aplázie, která se dostává časně po BMT jako následek myeloablativní chemoterapie (či chemo-radioterapie), představují vážný problém, spojený s nezanedbatelnou morbiditou i mortalitou. Velké množství studií prokázalo, že preventivní opatření u těchto rizikových nemocných s těžkou neutropenií mohou omezit počet infekčních komplikací (1-9,11). Jako nejdůležitější opatření se, vedle umístění nemocných do prostředí se sníženým množstvím potencionálních infekčních agens, považuje profylaktické podávání antimikrobiálních léků. Mnoho studií doložilo, že oba preventivně nejpoužívanější léky, TMS (s vrcholem obliby v 80. letech) a FQ (nejpopulárnější léky v současnosti), jsou úspěšné v profylaxi při snížení incidence infekcí po BMT (5-9). Nicméně monoterapie není rovněž ideální, neboť aplikace samotného TMS je spojena s vysokým množstvím G- infekcí, zatím co léčba FQ neúčinkuje proti G+ infekcím (5, 8, 13-16). Z těchto důvodů (a navzdory faktu, že kombinace FQ s léky účinnými proti G+ infekcím nejsou běžně doporučovány) však užívání kombinace, která teoreticky vede k rozšíření spektra, může být přínosné (13-16). Například studie prováděná Brounem a kolegy (14) musela být ukončena,

neboť u skupiny nemocných bez rozšířené profylaxe (penicilin + FQ), kteří preventivně dostávali pouze FQ, byl zaznamenán neakceptovatelně vysoký počet G+ sepsí. Na podkladě těchto výsledků jsme provedli retrospektivní analýzu (20) s cílem porovnat účinnost a snášenlivost kombinace TMS a FQ (tato byla používána v počátcích našeho transplantčního programu) s monoterapií FQ (kterou využíváme nyní). Tato analýza potvrdila očekávaný nález vysokého počtu G+ infekcí u nemocných po BMT (což je trend posledních 10 let, nejspíše způsobený změnou složení antibakteriální profylaxe (v minulosti totiž největším problémem bývaly G- infekční komplikace). Bohužel se nepotvrdil předpoklad (navzdory naší počáteční naději, s níž jsme iniciovali analýzu), že počet G+ infekcí by přidáním TMS, léku, který je účinný i proti G+ infekcím, mohl být nižší. Počet G+ infekcí byl v obou skupinách stejný. Naopak, velkým překvapením byla úplně odlišná situace v počtu G- infekčních komplikací, neboť incidence G-sepsí u nemocných s profylakticky podávanou kombinací TMS a FQ (skupina A) byla významně nižší než u nemocných, u nichž bylo prováděno preventivní podávání samotným FQ. Vysvětlení je spekulativní: nižší počet G- sepsí (které jsou, narozdíl od G+ sepsí, častou život ohrožující komplikací) může být způsoben zvýšenou účinností kombinované profylaxe na G- spektrum (pravděpodobně překrývajícím se působením obou léků na G- organismy). Druhou velmi významnou informací, kterou poskytla tato retrospektivní analýza, je fakt, že u významně vyššího počtu nemocných byla kombinovaná profylaxe (TMS a FQ) podávána po celou dobu pobytu. U 11% těchto nemocných ze skupiny A nebyla přítomna febrilní (nebo infekční) komplikace, a proto u nich nebylo potřeba zahajovat intravenózní léčbu kombinací širokospektrých antibiotik. Navzdory tomu, že v analýze byl hodnocen jen limitovaný počet pacientů, se domníváme, že přidání TMS do kombinace k FQ je finančně nená-

ročný, netoxický, dobře tolerovaný a účinný profylaktický postup, který vede ke snížení výskytu G- sepsí. Vývoj rezistence k monoterapii FQ si velmi pravděpodobně vynutí nutnost modifikace antimikrobiální profylaxe (nebude-li dokonce tento preventivní postup opuštěn - viz dále), což může vyústit buď v hledání nových kombinací (teoreticky včetně námi analyzované kombinace, jejíž praktický význam by při provádění antibakteriální profylaxe u nemocných po alogenní BMT mohl být využit někdy v budoucnosti), nebo aplikaci nových léků (např. trovafloxacin).

Vzhledem k tomu, že profylaxe bakteriálních infekcí u neutropenických nemocných aplikací rezorbovatelných perorálních ATB je kontroverzní otázkou, tak je tento postup na některých významných centrech opouštěn. Například v nejvýznamnějším světovém BMT středisku, jímž je Fred Hutchinson Cancer Research Center v Seattle, není profylakticky podáván žádný antimikrobiální lék až do poklesu leukocytů pod hodnotu  $1.0 \times 10^9/l$ . V tomto okamžiku je zahajováno preventivní podávání širokospektrého ATB intravenózně (ceftazidim, obvykle v dávce 6g/den), k němuž se přidávají do kombinace další ATB při febriliích dle výsledku kultivací.

Nutnost změny strategie v provádění antibakteriální profylaxe po BMT nevyplývá jen z vývoje rezistence mikroorganismů k používaným lékům, ale i z měnícího se trendu v transplantacích kmenových buněk krvetvorby. V autologních programech je totiž stále více používáno kmenových a progenitorových buněk získaných z periferní krve (PBSC), což vede k dramatickému zkrácení doby potransplantační aplázie (i na 4-6 dní), a proto mnoho autorů v těchto případech nepodává žádnou antimikrobiální profylaxi. Lze se oprávněně domnívat, že bude-li se i v alogenním programu stále více využívat PBSC, tak i potřeba, význam a provádění antibakteriální profylaxe u nemocných po transplantaci alogenních PBSC budou významněji přehodnoceny.

## Literatura

- Momin F., Chandrasekar P. H.: Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1995; 123: 205-215.
- Sable C. A., Donowitz G. R.: Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 273-284.
- Mayer J., Krejčí M.: Febrilní neutropenie u onkologicky nemocných. *Klin. Onkologie* 1997; 10: 99-105.
- Mayer J.: Infekce způsobené gram pozitivními baktériemi u onkologicky nemocných a význam vankomycinu v jejich léčbě. *Klin. Onkologie* 1998; 11: 137-143.
- Schmeiser T., Kern W. V., Hay B., Hertenstein B., Arnold R.: Single-drug oral antibacterial prophylaxis with ofloxacin in BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 57-63.
- Lew M. A., Kehoe K., Ritz J., et al.: Ciprofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole for prophylaxis of bacterial infections in bone marrow transplant recipients: A randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 239-250.
- Engels E. A., Lau J., Barza M.: Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-1187.
- Donnelly J. P.: Selective decontamination of the digestive tract and its role in antimicrobial prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 813-829.
- Winston D. J.: Prophylaxis and treatment of infection in the bone marrow transplant recipient. *Curr Clin Top Infect Dis* 1993; 13: 293-321.
- Suh B., Lorber B.: Quinolones. *Med Clin North Am* 1995; 79: 869-894.
- De Pauw B. E., Donnelly J. P., De Witte T., et al.: Options and limitations of long-term oral ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 179-182.
- Mayer J., Krahulová M., Vorlíček J.: Profylaxe časných komplikací spojených s alogenní transplantací krvetvorných progenitorových buněk periferní krve nebo kostní dřeně. *Klin. Onkologie* 1997; 10: 110-115.
- Classen D. C., Burke J. P., Ford C. D., et al.: *Streptococcus mitis* sepsis in bone marrow transplant recipients receiving oral antimicrobial prophylaxis. *Am J Med* 1990; 89: 441-446.
- Broun E. R., Wheat J. L., Kneebone P. H., et al.: Randomized trial of the addition of gram-positive prophylaxis to standard antimicrobial prophylaxis for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 576-579.
- Atal M., Schlaifer D., Rubie H., et al.: Prevention of gram-positive infections after bone marrow transplantation by systemic vancomycin: prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 865-870.
- Wimperis J. Z., Baglin T. P., Marcus R. E., Warren R. E.: An assessment of the efficacy of antimicrobial prophylaxis in bone marrow autografts. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 363-367.
- Kern W. V., Hay B., Kern P., et al.: A randomized trial of roxithrocin in patients with acute leukemia and bone marrow transplant recipients receiving fluoroquinolone prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 465-472.
- Bochud P.-Y., Eggiman Ph., Calandra Th., et al.: Bacteremia due to viridans *Streptococcus* in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 25-31.
- Donnelly J. P., Maschmeyer G., Daenen S.: Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia: ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 873-878.
- Cetkovský P., Koza V., Jindra P., Škopek P., Švojkrová M.: Fluoroquinolone plus trimethoprim/sulfamethoxazole (TMS) versus fluoroquinolone (FQ) alone for antibacterial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 21, S1: S154 (Abstract No. 538).
- Link H., Maschmeyer G., Meyer P., et al.: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol.* 1994; 69: 231-243.
- Cetkovský P., Koza V., Čepelák V., Vít L.: Haemostasis in patients with acute myeloid leukaemia treated with intermediate dose of cytosine arabinoside and mitoxantrone: the influence of chemotherapy, infection and remission status on haemostasis. *Fibrinolysis* 1995; 9: 165-169.
- Cetkovský P., Koza V., Čepelák V., Vít L.: Hemostáza u nemocných s akutní leukémií léčených vysokými dávkami cytosinu-arabinosidu: vliv chemoterapie a infekčních komplikací na hemostázu. *Vnitřní lékařství* 1994; 11: 730-734.
- Oppenheim B. A.: The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41, Suppl D: 7-11.
- Donnelly J. P.: Is there a rationale for the use of antimicrobial prophylaxis in neutropenic patients? *J Intern Med Suppl* 1997; 740: 79-88.

## DOCETAXEL V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU NA RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉM ODDĚLENÍ FN MOTOL

### DOCETAXEL IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER IN THE DEPARTMENT OF RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY, FACULTY HOSPITAL MOTOL

LINKE Z., KUBÁČKOVÁ K., PRAUSOVÁ J.

RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FN MOTOL

**Souhrn:** Na radioterapeuticko-onkologickém oddělení FN Motol bylo do února 1999 léčeno docetaxelem celkem 41 nemocný. 38 nemocných bylo léčeno pro metastazující či lokálně pokročilý karcinom prsu. U 11 nemocných byl docetaxel podán jako monoterapie v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>, u 27 nemocných v kombinaci s doxorubicinem, vinorelbinem či 5-fluorouracilem - v dávce 75 mg/m<sup>2</sup>. Zatím lze zhodnotit efekt chemoterapie u 20 nemocných: U 11 nemocných dosaženo stabilisace choroby (SD = 55 %), parciální remise u 4 nemocných (PR = 20 %), kompletní remise u 1 nemocné (CR = 5 %), celková odpověď činí 25 %. Progrese choroby byla konstatována u 4 nemocných (20 %). Tři nemocní byli léčeni zajišťující chemoterapii po resekci recidivy. Čas do progrese choroby je v časovém rozmezí 3 - 13 měsíců s průměrem 6,9 měsíce. Z hematologických nežádoucích účinků byla nejčastěji pozorována leukopenie - ve 46,3 % všech cyklů, během 8 cyklů byla u 4 nemocných pozorována febrilní neutropenie (5,4 % všech cyklů). Ostatní hematologické účinky nebyly závažné. Z nehematologických nežádoucích účinků byla nejčastěji pozorována nauzea a emese (46,9 % všech cyklů), méně často byly pozorovány neurologické komplikace, mukositida a artralgie či myalgie, alopecie se objevila u většiny nemocných. Retence tekutin či alergické reakce byly po správné premedikaci kortikoidy velmi vzácné.

**Klíčová slova:** docetaxel, karcinom prsu

**Summary:** Until February 1999, 41 patients were treated with docetaxel in the Department of Radiotherapy and Oncology at the Faculty Hospital Motol in Prague. 38 patients were treated for metastatic and advanced breast cancer. Docetaxel was given as a monotherapy (100 mg/m<sup>2</sup>) in 11 patients. 27 patients were treated with combinations: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> and doxorubicine, or vinorelbine, or 5-fluorouracil. 20 patients were evaluable for response: 11 patients with stable disease (SD = 55%), 4 patients with partial response (PR = 20%), one patient with complete response (CR = 5%), making a total response rate of 25 %, while progression of disease was observed in 4 patients (PD = 20%). 3 patients were treated for microscopic disease. The average time to progression is 6.9 month, with a range of 3 - 13 months. Leucopenia was the most frequent haematological adverse event - in 46.3% of all cycles, 4 patients suffered from the febrile neutropenia during 8 cycles (5.4% of all cycles). Other adverse events were not significant. Nausea and vomiting were the most frequent non-haematological adverse events (46.9% of all cycles), we observed neurological complications, mucositis and arthralgia or myalgia, and alopecia very often. Fluid retention and allergic reactions were rare because of adequate premedication with corticosteroids.

**Keywords:** docetaxel, breast cancer

## ÚVOD

### Šíře indikací, mechanismus účinku

Polosyntetický derivát 10-desacetylactinu, docetaxel, patří spolu s paklitaxelem k cytostatikům blokujícím depolymerizaci mikrotubulů a v této podobě je stabilisující. Tím tyto látky prodlouží mitózu z průměrných 30 minut i na několik desítek hodin. Taxany též blokují přechod buňky z G<sub>2</sub> fáze do fáze M, což vysvětluje i jejich radiopotenciální efekt. Dále blokují expresi onkogenu bcl-2, který inhibuje buněčnou apoptózu. (Klener, 1). Farmakokinetikou se detailně zabývá článek McLeoda (38). Docetaxel je lipofilnější než paklitaxel, čímž lze vysvětlit jeho vyšší akumulaci v nádorové buňce, vyšší cytotoxicitu i vyšší procento odpovědi (Valero, 18). Vykazuje protinádorový efekt u 41% nádorových specimen, paklitaxel u 33 %. Synergismus je vyjádřen mezi docetaxelem spolu s cyklofosfamidem, 5-fluorouracilem, vinorelbinem, methotrexátem a částečně i s etoposidem. Zkříženou resistenci u nádorových buněčných linií s dalšími cytostatiky prakticky nevykazuje, včetně antracyklinů i paklitaxelu (Eckhardt, 2; Ravdin, 3).

Docetaxel je indikován k léčbě lokálně pokročilého či meta-

stazujícího karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic (Donnelan, 33; Miller, 34 aj.), karcinomu vaječníku (Kavanagh, 23 aj.). Odpověď na léčbu se ověřuje v rámci klinického zkoušení i u mnohých dalších zhoubných nádorů - metastazující maligní melanom (Einzig, 4), karcinomy hlavy a krku (Schoffski, 41) - hlavně nasofaryngeální karcinom (Colevas, 5), karcinom jícnu (Vokes, 6), žaludku (Taguchi, 7), kolorekta (Clark, 8) i cholangiokarcinom (Pazdur, 40), uroteliální karcinom (Sengelov, 36), sarkomy měkkých tkání (Amodio, 37), hormonální léčbu independentní karcinom prostaty (Kreis, 42), non-Hodgkinův lymfom (Budman, 9), v trojkombinaci spolu s cytarabinem a fludarabinem u různých typů předlčených leukemií (Avramis, 32) aj.

**Charakteristika souboru nemocných a rozsah jejich nemoci**  
Nejčastější indikací je dnes aplikace docetaxelu u metastazujícího či lokálně pokročilého adenokarcinomu prsu. Na radioterapeuticko-onkologickém oddělení FN Motol bylo docetaxelem do února 1999 léčeno 41 nemocný. Jednalo se o 38 nemocných žen s karcinomem prsu, které podstoupily léčbu docetaxelem v monoterapii či v kombinaci s jiným cytosta-

tikem. Další tři nemocní byli léčeni docetaxelem v kombinaci spolu s cisplatinou pro generalizovaný adenokarcinom žaludku.

Docetaxelem bylo léčeno 38 nemocných s karcinomem prsu ve věkovém rozmezí od 29 do 78 let s věkovým průměrem 54,7 let a mediánem 53 let. V době záchytu tumoru prsu bylo menoaktivních 15 nemocných, 2 nemocné perimenopausální a 21 nemocná byla v menopauze.

Histologicky převažoval ductální typ adenokarcinomu prsu (21 nemocný), méně často potom lobulární (4 nemocní), smíšený (6 nemocných), anaplastický (5 nemocných) a ostatní histologické typy (2 nemocní).

Docetaxel byl nejčastěji nasazen jako 2. řada paliativní chemoterapie - u 22 nemocných, zejména po selhání antracyklinů, proto nejčastěji v kombinaci spolu s vinorelbinem. Méně často jako kombinovaná chemoterapie v 1. řadě léčby (8 nemocných), jako 3. řada chemoterapie (6 nemocných) či vyšší (2 nemocné).

Nemoc před podáním chemoterapie byla vždy pokročilá - chemoterapie byla aplikována u 32 nemocných s rozsahem nemoci IV. klinického stadia, u 3 nemocných III. klinického stadia (III.A - 1 nemocná; III.B - 2 nemocné). U 3 nemocných byl docetaxel aplikován jako zajišťující terapie po resekci operabilní recidivy. V adjuvantní terapii nebyl docetaxel na našem oddělení dosud podán.

U nemocných v době započetí chemoterapie docetaxelem byla prokázána nejčastěji generalizace do 1 orgánu (19 nemocných).

### Cíl práce

Cílem této práce je dokumentovat efekt chemoterapie docetaxelem u pacientek s pokročilým karcinomem prsu. Tato léčba, která je finančně náročnější oproti kombinacím s antracykliny, je u těchto nemocných nasazena nejčastěji s paliativním záměrem. I přesto je snaha potvrdit na výsledcích prokazatelný léčebný benefit, a to nejen v ústupu obtěžujících symptomů souvisejících s pokročilou onkologickou chorobou, ale i ústup choroby a prodloužení přežití.

### Metody práce a způsob aplikace protinádorové chemoterapie

V monoterapii byl docetaxel podáván 11 nemocným, spolu v kombinaci s jiným chemoterapeutikem u 27 pacientek, z toho u 16 nemocným spolu s vinorelbinem, u 11 nemocných s adria-

mycinem (tj. u 1 nemocné proběhla chemoterapie v kombinaci s adriamycinem a po vyčerpání kumulativní dávky antracyklinů a velmi dobrý paliativní efekt bylo poté pokračováno v kombinaci s vinorelbinem) a u 1 nemocné v kombinaci s 5-fluorouracilem.

U nemocných léčených monoterapií docetaxelem byla aplikována dávka 100 mg/m<sup>2</sup>, v kombinaci byla aplikována dávka 75 mg/m<sup>2</sup>. Vždy byl aplikován dexametason v množství dávce 16 mg ve 2 denních dávkách jako prevence vzniku posttaxoterové retence tekutin - den před aplikací, v den aplikace a následně 3 dny po podání chemoterapie. Docetaxel byl podáván v 1 hodinové infúzi v 500 ml fyziologického roztoku. U kombinované chemoterapie bylo druhé cytotstatikum aplikováno až po skončení infúze s docetaxelem; adriamycin ihned po skončení aplikace docetaxelu 1. den v dávce 50 mg/m<sup>2</sup>, vinorelbin 20 mg/m<sup>2</sup> 1. a 5. den v krátké infúzi. Cykly chemoterapie se opakují v 3 týdenním intervalu. Některé studie II. fáze uvádí lepší výsledky u kombinace docetaxel+adriamycin v dávkách 75/50 mg/m<sup>2</sup> s celkovou odpovědí 90 %, oproti dávce 60/60 mg/m<sup>2</sup> s celkovou odpovědí 66 %. (Khayat, 10).

Antiemeticky byly podávány běžné preparáty metoklopramid či thiethylperazin, setrony byly aplikovány při kombinované chemoterapii pro současně aplikovaný antracyklin či vinorelbin.

Celkem bylo dosud aplikováno 147 cyklů, s rozmezím 1 - 11 cyklů, s průměrem 3,86 cyklus/1 nemocný. Z 38 nemocných jich 17 v chemoterapii dosud pokračuje. Chemoterapie byla dosud ukončena u 21 nemocných, nejčastěji pro progresi choroby (9 nemocných), méně často z jiné příčiny.

Dosažené výsledky byly zhodnoceny podle obecně platných kritérií.

### Výsledky léčby

#### Ěfekt chemoterapie

U 21 nemocných s ukončenou terapií bylo nejčastěji dosaženo stabilizace choroby (SD u 9 nemocných, tj. 42,9 % s časovým rozmezím odpovědi 3 - 17 měsíců a průměrnou dobou trvání odpovědi 9 měsíců, dále kompletní remise u 1 nemocného (CR, tj. 4,7 %, trvání odpovědi 4 měsíce), parciální remise u 1 nemocného (PR, tj. 4,7 %, trvání odpovědi 11 měsíců), progresse choroby u 4 nemocných (PD, tj. 19,1 %), disease free interval u 2 nemocných (9,5 %) s radikálně odoperovanou recidivou karcinomu prsu činil 7 a 10 měsíců, s průměrem 8,5 měsíce. Nehodnotitelné byly výsledky u 4 nemocných (19,1 %).

Tab. 1: Rozsah onemocnění před podáním docetaxelu

STUPEŇ GENERALIZACE	Počet nemocných	Podskupiny
lokálně pokročilý tumor	3	
1 orgán	19	P 3x, H 2x, S 7x, C 2x, N 5x
2 orgány	7	HS 3x, HP 1x, PC 1x, PN 1x, NC 1x
3 orgány	5	HPS 2x, HSN 1x, SNC 1x, HgasS 1x
4 orgány	1	PSNOes 1x
terapie po resekci operabilní recidivy - mikroskopická choroba	3	

H játra, P plíce, S kosti, N neregionální lymfatické uzliny, C kůže, Gas žaludek, Oes jícen

Tab. 2: Výsledky nemocných s ukončenou terapií docetaxelem

Typ odpovědi	počet nemocných	procent. vyjádření	časové rozmezí (v měsících)	průměrná doba odpovědi (v měs.)
DFI	2	9,5 %	7-10	8,5
CR	1	4,7 %	4	4
PR	1	4,7 %	11	11
SD	9	42,9 %	3-17	9
PD	4	19,1 %	-	-
NA	4	19,1 %	-	-

**Tab. 3: Prozatímní výsledky nemocných s pokračující terapií docetaxelem**

Typ odpovědi	počet nemocných	procent. vyjádření	časové rozmezí (v měsících)	průměrná doba odpovědi (v měs.)
DFI	1	5,9 %		
PR	3	17,6 %		4,7
SD	2	11,8 %	8–24	16
NA	11	19,1 %	–	–

U nemocných s pokračující terapií docetaxelem je většina - 11 nemocných - zatím nehodnotitelných (64,7 %), stabilizace choroby byla navozena u 2 nemocných (11,8 %, zatím s průměrem trvání 16 měsíců v časovém rozmezí 8 a 24 měsíců), partiální remise u 3 nemocných (17,6 %, s průměrem trvání léčebné odpovědi 4,7 měsíců), jedna nemocná je léčena pro prodoperovanou recidivu a mikroskopickou chorobu (5,9 %). Celkově lze tedy objektivně zhodnotit 20 nemocných. Tři nemocní byli léčeni zajišťující chemoterapií po resekci operabilní recidivy a 15 nemocných není hodnotitelných. Z 20 nemocných bylo u 11 nemocných dosaženo stabilizace choroby (SD = 55 %), partiální remise u 4 nemocných (PR = 20 %), kompletní remise u 1 nemocné (CR = 5 %), response rates tedy činí 25 %. Progrese choroby byla konstatována u 4 nemocných (20 %). Čas do progrese choroby u nemocných, u nichž bylo dosaženo odpovědi či stabilizace choroby, je u dosud 7 hodnotitelných nemocných v časovém rozmezí 3 -13 měsíců s průměrem 6,9 měsíce.

**Tab. 4: Celkové výsledky všech nemocných léčených docetaxelem**

Typ odpovědi	počet nemocných	procent. vyjádření
DFI	3	8,0 %
CR	1	2,6 %
PR	4	10,5 %
SD	11	28,9 %
PD	4	10,5 %
NA	15	39,5 %

Dle subjektivního hodnocení nemocných byl prokazatelný klinický benefit z tohoto způsobu léčby u 18 pacientek (47,5 %).

### Hematologické nežádoucí účinky

Hematologická toxicita byla zaznamenána u 30 nemocných, nebyla zaznamenána u 6 nemocných a 2 nemocní nebyli hodnotitelní. Leukopenie se vyskytla během léčby u 25 nemocných v 68 cyklech terapie (46,3%). Febrilní neutropenie byla zaznamenána u 4 nemocných celkem po 8 cyklech chemoterapie (5,4 %). Trombocytopenie se vyskytovala vzácně, jen u 7 nemocných po 8 cyklech chemoterapie - vždy bez krvácivých projevů. Anémie se objevila u 22 nemocných po 59 cyklech (40,1%), většinou byla nízkého stupně. Její etiologie nebyla pouze toxická postchemoterapeutická, nýbrž i etiologicky jako anémie u chronických a onkologických chorob.

### Nehematologické nežádoucí účinky

Nehematologická toxicita byla pozorována u 36 nemocných, 2 nemocní nejsou zatím hodnotitelní. Nejčastěji se vyskytl vomitus a nauzea, u jedné nemocné byl vzácně se objevivší IV. stupeň vomitu důvodem odmítnutí v pokračování další léčby z její strany. Ostatní gastrointestinální nežádoucí účinky nebyly časté a jejich stupeň nejčastěji mírného stupně. Podobné výsledky uvádí práce Adachiho (16) aj. I ostatní nehematologické nežádoucí účinky byly relativně vzácné, posttaxoterová retence tekutin byla v mírném stupni při současné medikaci dexametasonem jen u 2 nemocných. Neurologické komplikace byly pozorovány u 8 nemocných. Alergické reak-

**Tab. 5: Přehled hematologické toxicity**

Typ toxicity	Stupeň toxicity	Počet cyklů	Procentuální vyjádření
leukopenie 25 nemocných	celkem	68	46,3
	GI	14	9,5
	GII	14	9,5
	GIII	30	2,5
	GIV	10	6,8
febrilní neutropenie 4 nemocní	–	8	5,4
trombocytopenie 7 nemocných	celkem	8	5,4
	GI	8	5,4
	GII	0	0
anémie 22 nemocných	celkem	59	40,1
	GI	40	27,1
	GII	17	11,6
	GIII	2	1,4

**Tab. 6: Přehled nehematologické toxicity**

nehematologická toxicita 36 nemocných  
nehodnotitelné 2 nemocní celkem 147 cyklů

Typ toxicity	Stupeň toxicity	Počet cyklů	Procentuální vyjádření
nausea a vomitus 26 nemocných	celkem	69	46,9
	GI	38	25,9
	GII	27	18,3
	GIII	1	0,7
	GIV	3	2,0
průjem 5 nemocných	celkem	5	3,2
	GI	1	0,7
	GII	1	0,7
	GIII	3	2,1
	GIV	1	0,7
zácpa 0 nemocných		0	0
mukositis 4 nemocné		6	4,1
pyrosa 1 nemocná		2	1,4
retence tekutin 2 nemocné			5,6
alopecie 34 nemocné			94,4
neurologické komplikace 8 nemocných GI 5 nemocných, GII 3 nemocné			22,2
artralgie a myalgie 12 nemocných			33,3
„taxoterové“ nehty 9 nemocných			25,0
horečky neznámého původu 6 nemocných			16,7
kardiotoxicita 1 nemocná			2,8
únavnost 5 nemocných			13,9
toxická hyperbilirubinémie 2 nemocné			5,6
dekompenzace diabetu 1 nemocná			2,8
alergická reakce 2 nemocné	celkem	2	1,4
	GI	1	0,7
	GII	1	0,7



ce byly při správné premedikaci vzácné - vyskytly se jen u 2 nemocných během 2 cyklů chemoterapie (1,4 %), u jedné stupně II, u druhé stupně III (zde to byl důvod pro změnu terapie). Alopecie se objevila u naprosté většiny nemocných - u 34 nemocných. Další nežádoucí účinky jako artralgie a myalgie, horečky neznámého původu, únava a slabosti, „taxoterové“ nehty, kardiotoxicita, přechodná hyperbilirubinémie, pyrosa, dekompenzace diabetu mellitus byly méně časté a převážně nižšího stupně.

### Diskuse

V našem souboru bylo dosaženo léčebné odpovědi u 25 % nemocných a stabilizace nemoci u dalších 55 % hodnotitelných případů nemocných.

Dle prací van Vaerenbergha (11), Archera (12), Martyho a Extra (13), Dieras (14), Ravdina (15), Adachiho a Watanabeho (16), Fumoleauho (17), Valero a Jonese (18) aj. sě pohybuje celková odpověď mezi 18 - 72 %, výrazně lepší výsledky jsou u nemocných nepředléčených v I. linii chemoterapie, popř. chemoterapie kombinované s antracykliny u chemonainých nemocných - 47-72 %. Podobné výsledky v celkové léčebné odpovědi vykazují práce 11, 12, 18 a Ando a Watanabe (24) aj., kde se celková léčebná odpověď pohybuje mezi 18,1 - 30 %, stabilizace choroby od 22 do 50 %.

Z hematologických nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytovala leukopenie - 46,3 % podaných cyklů; febrilní neutropenie byla vázána na kombinovanou léčbu s vinorelbinem a vyskytla se při 5,4 % všech podaných cyklů chemoterapie. Anémie byla vesměs nízkého stupně, etiologicky jistě nejednotná, trombocytopenie nezávažná. Podobné výsledky četnosti leukopenií uvádí práce Georgouliase (19), Taguchiho (7) aj., výrazně vyšší výskyt leukopenií i febrilních neutropenií vykazují práce Fumoleauho (17), Nabholtze (20) aj. Většina prací dokumentuje vyšší procento výskytu febrilních neutropenií (20,8 - 41 %, Georgoulias (19), Trudeau (21), Burris (22) aj., výjimečně vysoký počet febrilní neutropenie dokumentuje práce Kavanagha (23) u monoterapie docetaxelem 100 mg/m<sup>2</sup> karcinomů ovaria refrakterních na léčbu cisplatinou).

Nehematologické nežádoucí účinky byly obecně mírné - nauzea a vomitus většinou nízkého stupně - ve 46,9 % všech podaných cyklů chemoterapie. Podobné výsledky uvádí práce Adachiho (16) aj. Alopecie byla totální u velké většiny nemocných (94 % nemocných), občas byly pozorovány projevy neurotoxicity (22 % nemocných), artralgií a myalgií (33,3 % nemocných), „taxoterové“ nehty (25 % nemocných) a horečky neznámého původu (16,7 %). Vzácnými nežádoucími účinky mukositis, kardiotoxicita, únavnost, průjem, posttaxoterová retence tekutin, přechodná hyperbilirubinémie, dekompenzace diabetu či alergické reakce mírného stupně. Podobné výsledky dokumentují práce Chana (25), Nabholtze (20), Adachiho (16), van Vaerenbergha (11) aj. Výrazně vyšší výskyt periferních neuropatií převážně senzitivních popisuje Hilken (26) a Apfel (28), vzácně se vyskytující reversibilní motorická neuropatie s distální axonální neuropatií či proximální denervací zmiňuje Freilich (27), ataxii trvající opakovaně v průběhu trvání infúze cytostatika popisuje Hofstra (29), astenii jako nejčastější nežádoucí nehematologický účinn popisuje Valero (18) s 22 %, vzácnou onycholýzu nasedající na degeneraci nehtů („taxoterové nehty“) dokumentuje Obermaier (30). Capillary protein leak syndrom a princip vzniku posttaxoterové retence tekutin uvádí Semb (31). Práce Etienna a Perola (39) popisují vznik akutní difúzní intersticiální pneumopatie po terapii docetaxelem u 2 nemocných.

### Závěr

38 nemocných bylo léčeno chemoterapií docetaxelem - u 8 nemocných se jednalo o léčbu I. linií, u 30 nemocných se jednalo o léčbu druhou či vyšší linií. Docetaxel přinášel léčebnou odpověď i po selhání předchozích taxanů prostých režimů! U nemocných, kde lze posoudit efekt léčby, bylo dosaženo stabilizace choroby v 55 %, a celková odpověď v 25 %, tj. celkový efekt v 80%. Pouze u 20 % nemocných došlo i přes léčbu k progresi do 3 měsíců od počátku chemoterapie. Proto má smysl zajistit i přes vyšší cenu terapie tuto léčebnou modalitu nasadit, a to i s paliativním záměrem!

### Literatura:

1. Klener, P.: Protinádorová chemoterapie, *Galén Praha*, 1996, str. 348-351
2. Eckhardt, J. R.: Antitumor activity of docetaxel, *Am J Health Syst Pharm* 1997 Dec 15; 54 (24Suppl. 2), S 2-6.
3. Ravdin, P. M.: Reflections on the development of resistance during therapy for advanced breast cancer. Implications of high levels of activity of docetaxel in antracycline-resistant breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1997 Aug; 33 Suppl. 7: S 7-10.
4. Einzig, A. I.; Schuchter, L. M.; Recio, A.; Coastsworth, S.; Rodriguez, R.; Wiernik, A. H.: Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with metastatic melanoma previously untreated with cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1996 Jan; 73 (2), 210-216.
5. Colevas, A. D.; Posne, M. R.: Docetaxel in head and neck cancer: a review. *Am J Clin Oncol* 1998 Oct; 21(5): 482-486.
6. Vokes, E. E.; Mauer, A. M.; Hoffman, P. C.; Haraf, D. J.: Combined modality therapy in non-small cell lung and esophageal cancer: a phase I dose-escalation study of docetaxel with concurrent radiotherapy. *Semin Oncol* 1998 Jan; 25 (3 Suppl. 8): 28-32.
7. Taguchi, T.; Sakata, Y.; Kanamaru, R.; Kurihara, M.; Suminaga, M.; Ota, J.; Hirabayashi, N.: Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Jpn J Cancer Chemotherap (GAN TO KAGAKU RYOHO)* 1998 Oct; 25 (12): 1915-1924.
8. Clark, T. B.; Keneny, N. E.; Conti, J. A.; Huang, Y.; Andre, A. M.; Stockman, J.: Phase II trial of docetaxel (Taxotere) for untreated advanced colorectal carcinoma. *Cancer Invest* 1998; 15 (5): 314-318.
9. Budman, D. R.; Petroni, G. R.; Johnson, J. L.; Coopre, M. R.; Schlossman, D. M.; Barcos, M.; Peterson, B. A.: Phase II trial of docetaxel in non-Hodgkin(s) lymphomas: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1997 Oct; 15(10): 3275-3279.
10. Khayat, D.; Antoine, E.: Docetaxel in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug; 24(4 Suppl. 13): S13-19, S13-26.
11. Van-Vaerenbergh, W.; Paridaens, R.; Thomas, J.; Wildiers, J.; Van-Oosterom, A.: Docetaxel is a potent cytotoxic drug in the treatment of advanced breast cancer. *Acta Clin Belg* 1998 Aug; 53(4): 264-269.
12. Archer, C. D.; Lowdell, C.; Sinnett, H. D.; English, J.; Khan, S.; Coombes, R. C.: Docetaxel: response in patients who have received at least two prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1998 May; 34(6): 816-819.
13. Marty, M.; Extra, J. M.; Cottu, P. H.; Espie, M.: Prospects with docetaxel in the treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1997 Aug; 33 Suppl. 7: S 26-9.
14. Dieras, V.: Review of docetaxel/doxorubicin combination in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997 Aug; 33 Suppl. 7: S 20-2.
15. Ravdin, P. M.: Docetaxel (Taxotere) for the treatment of antracycline-resistant breast cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug; 4 Suppl. 10: S 10-18, S 10-21.
16. Adachi, I.; Watanabe, T.; Takashima, S.; Narabayashi, M.; Horikoshi, N.; Ayama, H.; Taguchi, T.: A late phase II study of RP 56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1996 Jan; 73(2): 210-216.
17. Fumoleau, P.; Chevalier, B.; Kerbrat, P.; Krakowski, Y.; Misset, J. L.; Mauget - Louboutin, C.; Dieras, V.; Azli, N.; Bougon, N.; Riva, A.; Roche, H.: A multicentric phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol* 1996 Feb; 7(2): 165-171.

18. Valero, V.; Jones, S. E.; Von Hoff, D. D.; Booser, D. J.; Mennel, R. G.; Ravidin, P. M.; Holmes, F. A.; Rahman, Z.; Schottstaedt, M. W.; Erban, J. K.; Esparza-Guerra, L.; Earhart, R. H.; Hortobagyi, G. N.; Burris, H. A.: A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 Oct; 16(10): 3362-3368.
19. Georgoulis, V.; Kourousis, C.; Andoulakis, N.; Kakolyris, S.; Papadakis, E.; Bouras, D.; Apostolopoulou, F.; Georgopoulou, T.; Agelidou, M.; Souglakos, J.; Halkiadakis, G.; Hatzidaki, D.: Docetaxel (Taxotere) and vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug; 24 (Suppl. 14): S 14-19.
20. Nabholz, J. M.; Smylie, M.; Mackey, J.; Paterson, A.; Noel, D.; al-Tweigeri, Janowska, A.; Delorme, F.; Riva, A.: Docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamid in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncology Huntingt* 1997 Jun; 11 (6 Suppl. 6): 25-27.
21. Trudeau, M. E.; Eisenhauer, E. A.; Higgins, B. P.; Letendre, F.; Lofters, W. S.; Norris, B. D.; Vandenberg, T. A.; Delorme, F.; Muldal, A. M.: Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996 Feb; 14 (2): 422-428.
22. Burris, H.A.: Optimal use of docetaxel (Taxotere): maximizing its potential. *Anticancer Drugs* 1996 Aug; Suppl. 2: 25-28.
23. Kavanagh J. J.: Phase II Study of Docetaxel in patients with epithelial ovarian carcinoma refractory to cisplatin. *Clin Cancer Res* 1996 May; 2(5): 837-842.
24. Ando, M.; Watanabe, T.; Sasaki, Y.; Ying, D. F.; Omuro, Y.; Katsumata, N.; Narabayashi, M.; Tokue, Y.; Fujii, H.; Igarashi, T.; Wakita, H.; Ohtsu, T.; Itoh, K.; Adachi, I.; Taguchi, T.: A phase I trial of docetaxel and 5-day continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1998 Jun; 77 (11): 1937-1943.
25. Chan, S.: Docetaxel vs. doxorubicin in metastatic breast cancer resistant to alkylating chemotherapy. *Oncology Huntingt* 1997 Aug; 11(Suppl. 8): 19-24.
26. Hilken, P. H.; Verweij, J.; Vecht, C. J.; Stoter, G.; van der Bent, M. J.: Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1997 Feb; 8(2): 187-190.
27. Freilich, R. J.; Balmaceda, C.; Seidman, A. D.; Rubin, M.; DeAngelis, L. M.: Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology* 1996 Jun; 47(1): 115-118.
28. Apfel, S. C.: Docetaxel neuropathy. *Neurology* 1996 Jan; 46(1): 2-3.
29. Hofstra L. S.; van der Graaf W. T.; de Vries, E. G.; Haaxma-Reiche, H.; Willems, H.: Ataxia following docetaxel infusion. *Ann Oncol* 1997 Aug; 8(8): 812-813.
30. Obermair, A.; Binder, M.; Barrada, M.; Bancher-Todesca, D.; Asseryanis, E.; Kubista, E.: Onycholysis in patients treated with docetaxel. *Ann Oncol* 1998 Feb; 9(2): 230-231.
31. Semb, K. A.; Aamdal, S.; Oian, P.: Capillary proein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patient who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 1998 Oct; 16(10): 3426-3432.
32. Avramis, V. I.; Nandy, P.; Kwock, R.; Solorzano, M. M.; Mukherjee, S. K.; Danenberg, P.; Cohen, L. J.: Increased p21/WAF-1 and p53 protein levels following sequential three drug combination regimen of fludarabine, cytarabine and docetaxel induces apoptosis in human leukemia cells. *Anticancer Res* 1998 Jul-Aug; 18(4A): 2327-2338.
33. Donnellan, P.; Armstrong, J.; Rowan, S.; Fennelly, D.; Lynch, V.; McDonnell, T.; Mc Nicholas, W.; Crown, J.: New chemotherapy combinations with docetaxel in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998 Jun; 25(Suppl. 8): 20-23.
34. Miller, V. A.: Docetaxel in the management of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998 Jun; 25(3 suppl. 8): 15-19.
35. Hortobagyi, G.: Docetaxel in breast cancer and a rationale for combination therapy. *Oncol Huntingt* 1997 Jun; 11(6 Suppl. 6): 11-15.
36. Sengelov, L.; Kanby, C.; Lund, B.; Engelholm, S. A.: Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3392-3397.
37. Amodio, A.; Carpano, S.; Paoletti, G.; Gionfra, T.; Rinaldi, M.; Manfredi, C.; Foggi, P.; Lopez, M.: Phase II study of docetaxel in patients with advanced stage soft tissue sarcoma. *Clin Ter* 1998 Mar-Apr; 149(2): 121-125.
38. McLeod, H. L.; Kearns, C. M.; Kuhn, J. G.; Bruno, R.: Evaluation of the linearity of docetaxel pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42(2): 155-159.
39. Etienne, B.; Perol, M.; Nesme, P.; Vuillermoz, S.; Robinet, G.; Guerin, J. C.: Acute diffuse interstitial pneumopathy following docetaxel (Taxotere). Apropos of 2 cases. *Rev Mal Respir* 1998 Apr; 15(2): 199-203.
40. Pazzur, R.; Royce, M. E.; Rodriguez, G. I.; Rinaldi, D. A.; Patt, Y. Z.; Hoff, P. M.; Burris, H. A.: Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999 Jan; 22(1): 78-81.
41. Schoffski, P.; Catimel, G.; Planting, A. S. T.; Droz, J. P.; Verweij, J.; Schrijvers, D.; Wanders, J.; Hanauske, R.: Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1999 Jan; 10(1): 119-122.
42. Kreis, W.; Budman, D. R.; Fetten, J.; Gonzales, A. L.; Barile, B.; Vinciguerra, V.: Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999 Jan; 10(1): 33-38.

## informace

### ZHOUBNÉ NOVOTVARY ŽALOUĐÍK J.

V letošním 4. čísle *Klinické onkologie* bylo upozorněno na zviditelnění České republiky jako země s nejvyšším růstem úmrtnosti na 2. World Conference of Cancer Organisations konané v květnu v Atlantě. Je skutečně třeba vidět data Národního onkologického registru v mezinárodním kontextu, umět je prezentovat a vysvětlovat, protože negativní obraz určitě neodpovídá poměrně vysokému standardu naší onkologické péče. Výbor České onkologické společnosti se seje s Radou Národního onkologického registru v lednu 2000, aby zahájil etapu užší vzájemné spolupráce pro tuzemskou i zahraniční prezentaci onkologických dat lékařské a v některých aspektech i laické veřejnosti. Díky kolektiv u autorů **Věra Kolcová, Edvard Geryk a Marie Jechová** a nakladatelství Galén se nám všem dostává do rukou malá příručka nazvaná **Zhoubné novotvary – Česká republika a vybrané státy**. Přispívá významně přehlednou grafickou formou k objektivizaci stavu incidence zhoubných nádorů v České republice ve srovnání s vybranými státy Evropy, a to především těch, které jsou nám blízké velikostí nebo životním stylem. Časté porovnávání s údaji z USA není v řadě případů relevantní. Srovnávaných 16 států bylo vybráno na základě fungování celoplošného národního onkologického registru, tedy situace obdobné naší. V jiných zemích fungují totiž registry regionální a srovnávání našich výsledků s nimi by mohlo vést ke zkrslením. Autoři vybrali 23 nejčastějších nádorových diagnóz. Zjistili, že u 13 diagnóz figurujeme v tomto přehledu na prvním, druhém nebo třetím místě, prvenství dosahujeme u nádorů ledvin, konečníku a žlučníku u obou pohlaví. Nabízí se otázka, proč právě nádory těchto orgánů spojených s exkrecí jsou u nás tak časté. Nemohou se na tom podílet více či méně známé persistující polutanty životního prostředí? Posuzujeme sice data z doby před několika málo lety, avšak vlivy působící i před mnoha lety a po celá desetiletí. Je třeba více pracovat s onkologickými daty, které v republice máme, uvádět je pro odbornou onkologickou veřejnost v přehledné podobě, diskutovat o nich na odborných akcích, zkrátka, pokládat je za součást odbornosti klinické onkologie a všech dalších oborů, které se na diagnostice a léčbě zhoubných nádorů podílejí. Příručka, která je na vyžádání k dispozici zdarma všem zájemcům, je takovýmto příspěvkem a její prolistování lze vřele doporučit.

(Příručku lze žádat u regionálních správců NOR nebo přímo u MUDr. E. Geryka, MOÚ, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.)

## MOŽNOSTI PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE V DIAGNOSTICE POSTIŽENÍ KOSTNÍ DŘEŇE U PACIENTŮ S NEHODGKINSKÝMI LYMFOMY

### THE ROLE OF FLOW CYTOMETRY IN DETECTION OF BONE MARROW INFILTRATION IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

DOUBEK M., KLABUSAY M., NAVRÁTIL M.

II. INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

**Souhrn:** *Východisko.* Cílem práce bylo analyzovat a srovnat výsledky vyšetření kostní dřeně u pacientů s nehodgkinskými lymfomy získané průtokovou cytometrií, histologicky a cytologicky. *Metoda a soubor nemocných.* U 59 vzorků kostní dřeně pacientů s nehodgkinskými lymfomy (NHL) bylo retrospektivně provedeno srovnání nálezů vyšetření průtokovou cytometrií, vyšetření histologického a cytologického. V terminologii NHL jsme vycházeli z REAL klasifikace. B-NHL bylo v našem souboru 94,9 %, T-NHL 5,1 %. *Výsledky.* Zjistili jsme 71,2% shodu průtokové cytometrie, histologie a cytologie v diagnostice infiltrace kostní dřeně buňkami NHL a 60,9% shodu diagnózy určené průtokovou cytometrií s diagnózou histologickou. V práci dále zvlášť rozebíráme nálezy u každého z typů NHL. *Závěr.* Na základě našich zjištění lze vyšetření kostní dřeně průtokovou cytometrií u pacientů s NHL doporučit.

**Klíčová slova:** Cytologie, Histologie, Kostní dřeň, Nehodgkinské lymfomy, Průtoková cytometrie

**Summary:** *Background.* We decided to confirm results of flow cytometry, histology and cytology in the detection of bone marrow infiltration in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Design and Subjects.* In a retrospective study, we examined the correlation between flow cytometric, histological, and cytological findings in bone marrow of 59 patients treated in our department. According to the REAL classification, the distribution of all cases of NHL was as follows: 94.9 % B-cell NHLs, and 5.1 % T-cell NHLs. *Results.* A 71.2 % conformity of flow cytometric, histological, and cytological findings in evaluation of bone marrow infiltration was observed. A 60.9 % conformity between flow cytometric diagnosis and histological diagnosis was found. A discussion of individual types of NHLs and their histological and flow cytometric diagnostics follow. *Conclusion.* We recommend flow cytometric analysis of bone marrow in patients with non-Hodgkin's lymphomas.

**Key words:** Bone Marrow, Cytology, Flow Cytometry, Histology, Non-Hodgkin's Lymphomas

#### Úvod

Imunologické klasifikaci nehodgkinských lymfomů (NHL) byla již ve světě věnována řada publikací. Také v českém písemnictví lze najít práce na toto téma (1), přičemž některé z těchto sdělení vycházejí přímo z našeho pracoviště (1, 2). V následujících odstavcích se chceme pokusit zhodnotit možnost a přínos použití průtokové cytometrie (*flowcytometrie*, imunofenotypizace) k diagnostice postižení kostní dřeně u pacientů s NHL. Vycházíme z výsledků získaných v naší laboratoři průtokové cytometrie.

#### Soubor pacientů a metoda

Celkem jsme retrospektivně analyzovali 59 vzorků kostní dřeně odebraných trepanobiopsií kosti kyčelní v rámci *stagingu* či *restagingu* choroby u pacientů s NHL. Jednalo se o nemocné léčené na našem pracovišti v letech 1997 a 1998, u nichž byl vzorek kostní dřeně vyšetřen zároveň histologicky, cytologicky i pomocí průtokové cytometrie. Sledovali jsme jednak míru shody všech tří vyšetření v tom, zda je kostní dřeň vůbec základní chorobou postižena. V případě, kdy tomu tak bylo, jsme analyzovali míru shody *diagnózy flowcytometrické* s *diagnózou histologickou*.

Průměrný věk našich pacientů byl 56 let (medián 57 let, nejnížší věk 23 let, nejvyšší 74 let). Žen bylo 18 (30,5 %), mužů 41 (69,5 %). U všech pacientů byla diagnóza NHL stanovena

histologicky, ve všech případech z jiného materiálu než z kostní dřeně. Nejčastěji byla diagnóza určena vyšetřením lymfatických uzlin. Během sledovaného období zemřelo 14 pacientů. Korelace sledovaných vyšetření s pitevním nálezem ale nebyla hodnocena, neboť pitváno bylo jen 6 osob a ještě k tomu smrt nastala vždy až ve významném časovém odstupu od provedení trepanobiopsie.

Při popisu jednotlivých NHL v textu vycházíme z REAL klasifikace (*A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) (8, 9). Naprostá většina pacientů, 56 (94,9 %), byla postižena NHL B řady, jen 3 (5,1 %) NHL T řady. Jedná se o diagnózy stanovené na základě histologického vyšetření. Nejvíce nemocných, 20, mělo difúzní velkobuněčný B lymfom, 14 lymfom folikulárního centra, 9 lymfom plášťové zóny, 4 lymfoplazmocytoidní lymfom (imunocytom), 3 lymfocytární lymfom z malých lymfocytů, 2 nodální B lymfom marginální zóny, 1 extranodální B lymfom marginální zóny (MALT lymfom, *lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue*), 2 nemocní měli histologicky blíže neurčený B NHL střední malignity a 1 nemocný blíže neurčený B NHL vysoké malignity; z T NHL měli všichni 3 nemocní periferní T buněčný nespecifikovaný lymfom.

Vzorky kostní dřeně v laboratoři průtokové cytometrie byly zpracovány v den odběru. Do několika zkušev jsme pipetovali množství vzorku obsahující 10<sup>6</sup> leukocytů. Vyšetření

kostní dřeně jsme prováděli podle standardních protokolů, ve kterých byly užity dvojkombované protilátky firem Immunotech, Caltag Laboratories a Becton Dickinson značené fykoerytrinem (PE) nebo fluoresceinem (FITC). Vzorky jsme inkubovali s protilátkami 25 minut ve tmě při teplotě 4 °C. Následovala lýza erytrocytů standardní metodou přístrojem Coulter Q-PREP (hypotonická lýza 0,12% kyselinou mravenčí, úprava pH a osmolality vzorku roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaCl a Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, fixace paraformaldehydem). Základní panel zahrnoval vyšetření těchto kombinací znaků: CD 45/CD 14, CD 5/CD 19, CD 38/CD 34, CD 10/HLA DR. Další antigeny byly doplněny individuálně podle zjištěné linie patologického klonu. Statistické hodnocení jsme provedli párovým t-testem.

## Výsledky

Tři srovnávaná vyšetření, vyšetření průtokovou cytometrií, histologické a cytologické, se shodovala v hodnocení kostní dřeně, zda je či není postižena NHL, ve 42 případech (71,2 %). Počet vzorků, u nichž všemi třemi metodami nebylo shledáno postižení kostní dřeně, byl 21 (35,6 %). Imunofenotypizace se s histologií shodovala ve 47 případech (79,7 %) a neshodovala ve 12 případech (20,3 %). Z těchto 12 případů bylo u 3 vzorků pozitivní pouze vyšetření histologické a u zbylých 9 pouze imunofenotypizační. Imunofenotypizace a cytologie se shodovaly v tom, zda dřeň je nebo není infiltrována buňkami NHL, v 53 případech (89,8 %). Z 6 (10,2 %) případů neshody byla jenom cytologie pozitivní u 1 pacienta a jenom *flowcytometrie* u 5 nemocných. Shoda histologické diagnózy a průtokové cytometrie u histologicky i imunofenotypizačně pozitivních nálezu infiltrace kostní dřeně, celkem 23 vzorků, byla následující: U 14 analýz (60,9 %) imunofenotypizace potvrzovala nebo nevylučovala histologickou diagnózu, u 9 analýz (39,1 %) se s ní naopak neshodovala. Při hodnocení procentuálního zastoupení patologické buněčné populace v kostní dřeně jsme mohli srovnat pouze výsledky *flowcytometrie* a cytologie, neboť histologicky byla hodnocena jen přítomnost či nepřítomnost patologických buněk, nikoliv jejich počty. Z 21 vzorků takto srovnávaných ukázalo cytomorfológické vyšetření vyšší infiltraci dřeně než *flowcytometrie* u 8 nemocných, ve zbylých 13 případech tomu bylo naopak. Pro velmi velký rozptyl hodnot vyšly ale tyto rozdíly po vyhodnocení párovým t-testem jako statisticky nesignifikantní.

Výsledky u jednotlivých typů NHL:

### B NHL.

**Difúzní velkobuněčný B lymfom.** 20 vzorků. Podle Kielské klasifikace bylo 8 těchto lymfomů imunoblastických, 8 centroblastických, 3 blíže histologicky neurčené a 1 centroblastický s přechodem do imunoblastického. Ve 12 případech se tři sledované metody shodly v tom, že kostní dřeň tumorem není postižena. Ve 2 případech byla pozitivní imunofenotypizace a histologie negativní, v jednom případě tomu bylo naopak. Znak CD 5 byl pozitivní v jednom případě, slabě pozitivní (*dim*) ve dvou a negativní ve třech. Znak CD 10 byl pozitivní u jednoho nemocného, slabě pozitivní u třech a negativní u ostatních. HLA DR byl negativní u dvou pacientů, slabě pozitivní u tří a negativní opět u dvou. CD 38 byl pozitivní u 5 nemocných. B lymfocytární antigeny CD 19, CD 20, CD 21 a CD 22 byly pozitivní vždy. Povrchové a intracelulární imunoglobuliny vyšetřovány nebyly.

**Lymfom folikulárního centra.** 14 vzorků (z toho histologický stupeň III [střední malignita] 1 vzorek). Infiltrace kostní dřeně byla zjištěna histologicky nebo imunofenotypizačně v 7 případech. Obě metody se shodly v nálezu postižení dřeně u 5 vzorků. Jeden byl hodnocen jako pozitivní jen histologicky a jeden jen *flowcytometricky*. Antigen CD 5 byl pozitivní ve dvou případech, negativní ve zbylých čtyřech, CD 10 byl pozitivní pouze v jediném případě stejně jako CD 11c. Pan B-antigeny byly vždy pozitivní (CD 19, CD 20, CD 21 a CD 22), CD 23 a CD 38 byly pozitivní ve třech případech. U poloviny vzorků byla prokázána exprese HLA DR

antigenů. Povrchový imunoglobulin byl pozitivní v obou případech, kdy byl vyšetřován.

**Lymfom pláštěvé zóny (mantle cell).** 9 vzorků. Shoda histologie a imunofenotypizace v nálezu postižení kostní dřeně byla v 6 případech, neshoda ve 3 (1x pozitivní jen histologie, 2x jen *flowcytometrie*). Dva případy původně hodnotil histolog jako chronickou lymfatickou leukemii (CLL). Imunofenotyp: u šesti vzorků (včetně těch histologicky hodnocených jako CLL) byla nalezena typická exprese antigenů CD 5+, CD 19+, CD 23-. Ve dvou případech kombinace CD 5+, CD 19+, CD 23+, respektive CD 5-, CD 19+, CD 23+ z dalších antigenů: znak CD 10 nebyl detekován v žádném případě, CD 20, CD 21, CD 22, CD 79a a HLA DR naopak ve všech. CD 38 znak byl pozitivní ve 2/3 případech ale negativní v 1/3. V jednom případě byl nalezen pozitivní povrchový imunoglobulin D, v jednom povrchový volný řetězec κ.

**Lymfoplazmocytoidní lymfom (imunocytom).** 4 vzorky. 2 z nich negativní, 2 s nálezem infiltrace dřeně všemi třemi metodami. Jeden vzorek nesl znaky CD 5+, CD 19+, CD 23+, HLA DR +/-, druhý CD 5-, CD 19+, CD 20+, CD 38+.

**Lymfocytární lymfom z malých lymfocytů.** 3 vzorky. Imunofenotypizačně byla dřeň postižena ve všech případech, histologicky jen v jednom! Typický fenotyp patologických buněk CD 5+, CD 19+, CD 20+/-, CD 23+ jsme našli jen u jednoho nemocného. Další dva měli sice ve dřeně buňky CD 5+ a CD 19+, ty ale byly CD 23-. Z dalších antigenů byl znak CD 10 pozitivní u jednoho vzorku, u něhož zároveň nebyl exprimován znak CD 23 a také HLA DR, jenž byl v druhých dvou případech pozitivní.

**Nodální B lymfom marginální zóny.** 2 nemocní. U obou nemocných byla imunofenotypizačně i cytologicky nalezena infiltrace kostní dřeně. Histologie byla v jednom případě negativní, ve druhém histolog hodnotil nálezu jako myeloplóferaci. Imunofenotyp NHL buněk jednoho vzorku byl uzavřen jako CD 5-, CD 10-, CD 19+, CD 20+, CD 23-, CD 25-, HLA DR +, druhého jako CD 5+, CD 10+, CD 19+, CD 20+, CD 23-, HLA DR -!

**Extranodální B lymfom marginální zóny (MALT lymfom, lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue).** 1 pacient. U tohoto nemocného histolog nenašel infiltraci dřeně při základní chorobě, imunofenotypizačně byla nalezena infiltrace elementů fenotypu CD 5-, CD 10-, CD 19+, CD 20+, CD 21+, CD 22+, CD 23-, CD 38-, CD 45 +/-, povrchový imunoglobulin -, HLA DR- (přibližně 7 % buněk dřeně). Stejně tak bylo vysloveno podezření na infiltraci dřeně vyšetřením cytologickým.

Tři lymfomy, ve všech případech šlo o B NHL, nebyly blíže histologicky určeny. V jednom případě se jednalo o NHL vysoké malignity, ve dvou o NHL malignity střední. Fenotyp vzorku vysoké malignity (byla nalezena infiltrace dřeně všemi sledovanými metodami) byl: CD 5-, CD 10-, pan B +, CD 23-, CD 38+, HLA DR+, povrchové řetězce +. Při sledování parametrů *forward scatter* versus *side scatter* se buňky jeví jako větší než normální lymfocyty. V jednom případě NHL střední malignity nebyla infiltrace dřeně nalezena, ve druhém ano (jak histologicky a cytomorfológicky tak i *flowcytometricky*). Fenotyp buněk byl CD 5+, pan B +, CD 23 -, CD 38 +.

**Periferní nespecifikovaný T buněčný lymfom.** 3 pacienti (u dvou nemocných se jednalo o velkobuněčnou variantu tohoto NHL). U prvního nemocného (NHL střední velikosti buněk) byla dřeň prostoupena histologicky elementy - zjištěno histologicky, *flowcytometricky* i cytomorfológicky. Imunofenotyp patologické populace: CD 2+, CD 3+, CD 4-, CD 5+, CD 7+/-, CD 8+/-, 38+, 71+. Ve druhém případě nebylo postižení dřeně detekováno žádnou z prováděných diagnostických metod, ve třetím byla dřeň postižena, imunofenotyp ale odpovídal B NHL (exprese pan B antigenů) nikoliv závěru histologickému (histolog nepoužíval imunofluorescenční vyšetření!).

## Rozprava

Na základě našeho pozorování lze říci, že *flowcytometrie* se zdá být metodou senzitivnější než vyšetření histologické. Specifická tato metody ale není příliš velká. Je to dáno zejména tím, že řada ne Hodgkinských lymfomů nenese na svých buňkách specifické znaky jen pro daný typ onemocnění. Zřetelnou výjimkou je pouze *mantle cell* lymfom a lymfocytární lymfom z malých lymfocytů či CLL.

Jaký by měl být nález u jednotlivých námi analyzovaných NHL:

**Difúzní velkobuněčný B lymfom.** Imunofenotyp tohoto lymfomu je povrchový imunoglobulin +/-, cytoplazmatický imunoglobulin +/-, pan B znaky (CD 19, CD 20, CD 21, CD 22) +, CD 45 +/-, CD 5 +/-, CD 10 +/- (9). Tomuto fenotypu žádné z našich zjištěných výsledků neodporuje, avšak nález CD 5+, CD 19+ buněk zjištěný v jednom případě se nezdá být příliš typickým pro tento nádor.

**Lymfom folikulárního centra.** Buňky lymfomu folikulárního centra mají následující imunofenotyp: pan B znaky +, CD 5-, CD 10 +/-, CD 11c-, CD 23 +/-, CD 25-, CD 43-, povrchový imunoglobulin (často aberantní) +, CD 20 antigen je exprimován intenzivněji než CD 19 (7). Tomuto spektru antigenů se u našich nemocných vymyká nález pozitivních antigenů CD 5 (dva nemocní) a CD 11c (jeden pacient).

**Lymfom pláštové zóny (*mantle cell*).** Typickými imunofenotypickými znaky lymfomu pláštové zóny jsou: CD 5+, CD 10 +/-, CD 11c-, CD 19+, CD 20+, CD 22+, CD 23-, CD 43+, CD 79a+. Buňky lymfomu dále nesou povrchový imunoglobulin M anebo imunoglobulin D, jež fyziologické centrocyty, z nichž lymfom pláštové zóny vychází, nemají, a volné řetězce  $\kappa$  či  $\lambda$  (12, 15). Řetězce  $\kappa$  bývají zjišťovány častěji. Uvedený fenotyp mělo 66,7 % námi analyzovaných *mantle cell* lymfomů. Dále existuje **variantní forma lymfomu pláštové zóny**, jež je charakterizována znaky: CD 5+/-, CD 10 +/-, CD 20+, CD 23 +/- (17). Ji by mohly odpovídat dva naše nálezy, kdy jsme nezjistili typickou expresi antigenů pro *mantle cell* lymfom (viz výše).

**Lymfoplazmocytoidní lymfom (imunocytom).** Pouze jeden z pozitivních vzorků imunofenotypem nevylučuje tento NHL, pro nějž jsou typické znaky: povrchový imunoglobulin M+ a D +/-, cytoplazmatický imunoglobulin +, pan B znaky +, CD 5-, CD 10-, CD 43 +/-, CD 25 +/- (7, 9).

**Lymfocytární lymfom z malých lymfocytů** má imunofenotyp identický s B chronickou lymfatickou leukémií, tedy CD 5+, CD 10-, CD 19+, CD 20 +/-, CD 23+, CD 38-, HLA DR+. Agresivní typ B chronické lymfatické leukémie dále silně exprimuje CD 44 antigen a neexprimuje CD 11c (5), tyto znaky ale u našich vzorků vyšetřeny nebyly. Expresí CD 44 znamená nepříznivou prognózu i v případě NHL vysoké malignity (13). Kromě toho sérové hladiny solubilního antigenu CD 23 korelují s aktivitou nejen tohoto typu NHL, ale i jiných NHL nízké malignity (16). Jen jeden z našich nálezu, ten, u nějž byla prokázána infiltrace dřeně i histologicky, potvrzuje diagnózu lymfocytárního lymfomu z malých lymfocytů, jeden pak má fenotyp ukazující na lymfom pláštové zóny.

**Nodální B lymfom marginální zóny.** Buňky tumoru nesou antigeny pan B a povrchový imunoglobulin M nebo D, CD 43 a cytoplazmatický imunoglobulin jsou +/-, CD 11c +/- . Ostatní znaky (CD 5, CD 10, CD 23) neexprimuje (8). Jeden z našich vzorků tedy imunofenotypizačně odporoval diagnóze nodálního B lymfomu marginální zóny.

**Extranodální B lymfom marginální zóny (MALT lymfom, *lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue*).** Pro tento NHL je charakteristický imunofenotypizační nález odpovídající vyšetření našemu s tou výjimkou, že povrchový imunoglobulin by měl být pozitivní. Dále MALT lymfomy někdy exprimují CD antigen 11c a často antigen CD 43. Pozitivní CD 43 a negativní CD 10 na povrchu buněk MALT lymfomu jej odlišují od lymfomů folikulárních (7, 8, 9). Co

se týká exprese molekuly CD 5, Ferry et al. (6) popsali tři případy MALT lymfomu, dva byly primárně uloženy v očnici, jeden postihoval jazyk, s pozitivním nálezem CD 5. Pozitivní nález CD 5 by mohl znamenat, že jde o agresivnější formu extranodálního B lymfomu marginální zóny, formu s tendencí diseminaci do kostní dřeně a vysokým sklonem k relapsům.

**Periferní nespecifikovaný T buněčný lymfom.** Imunofenotyp lymfomů této provizorní kategorie v rámci REAL klasifikace, jež se dělí na skupiny podle velikosti maligních buněk, téměř odpovídá našemu nálezu u prvního nemocného. Pro periferní nespecifikovaný T buněčný lymfom je typická exprese antigenů CD 2, CD 3, CD 5 a CD 4 nebo CD 8 (častěji CD 4). Tumor nemusí v 75 % případů exprimovat antigen CD 7 (10). Podle práce Ascaniho et al. (3) exprimuje asi třetina těchto NHL i znak CD 30 a asi deseti- na CD 15, přičemž exprese ostatních výše zmíněných znaků nemusí být ve všech případech stoprocentní.

V případě blíže neurčených NHL se u lymfomu *střední* malignity mohlo podle imunofenotypizace jednat o *mantle cell* lymfom, u lymfomu *vysoké* malignity pak imunofenotyp nevylučoval diagnózu difúzního velkobuněčného B lymfomu, případně B buněčného burkittoidního lymfomu či lymfomu folikulárního centra (ačkoliv jde o nádor nízké nebo střední malignity).

I když počet námi vyšetřených nemocných není velký, zastoupení jednotlivých typů NHL v našem souboru se velmi podobá distribuci NHL popsané v práci Salara et al. (14), ve které je uvedeno prospektivní zhodnocení početního zastoupení lymfoidních malignit v souboru 940 pacientů s těmito chorobami.

Diagnostika postižení kostní dřeně při NHL může být někdy ošidnou. Pro téměř všechny typy NHL není imunofenotypizační vyšetření diagnostické (výjimky byly uvedeny). Ve většině případů totiž neexistuje specifický marker nebo kombinace znaků vždy jen pro jeden typ NHL. Možností, jak zpřesnit imunofenotypizační vyšetření dřeně u pacientů s NHL, může být jednak vypracování lepších protokolů pro analýzu malých populací buněk, používání většího spektra protilátek a většího spektra jejich vzájemných kombinací. I tak by ale asi nebyly možností průtokové cytometrie neomezené. Výhodnější než samotná *flowcytometrie* je určitě vyšetření imunohistochemické. Stanovení exprese jednotlivých znaků na maligních elementech je přínosné u pacientů, u nichž se zvažuje imunoterapie s použitím radionuklidem značených protilátek namířených proti některým antigenům maligních buněk (například CD 20 v případě B NHL) (4).

## Závěr

Průtoková cytometrie je vhodným doplněním ostatních diagnostických metod, zejména vyšetření histologického, při analýze postižení kostní dřeně u pacientů s NHL. Její možnosti však nejsou bezmezné.

## Příloha

**Tabulka.** Porovnání nálezů histologického a *flowcytometrického* vyšetření kostní dřeně u pacientů s NHL. Znaménko + značí nález infiltrace dřeně, - značí, že infiltrace zjištěna nebyla. Uvedeny jsou absolutní a relativní počty nálezů.

	Průtoková cytometrie +	Průtoková cytometrie -
Histologie +	26 (44 %)	3 (5 %)
Histologie -	9 (15 %)	21 (36 %)

## Literatura

1. Adam, Z. Hematologické choroby nízkého stupně malignity. Standardní léčebné postupy a zhodnocení účinnosti 2-chlordeoxyadenosinu. I. vyd., Brno, Masarykova univerzita 1997, 252 s.
2. Adam, Z., Doubek, M., Mayer, J., Vortlíček, J. REAL klasifikace maligních lymfoproliferativních nemocí, jejich imunofenotypické znaky a klinická charakteristika. In Imunofenotypizace leukocytů v onkologii, Klin. Onkol. - zvláštní číslo 1998, 2-16
3. Asciani, S., Zinzani, P. L., Gherlinzoni, F. et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinicopathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Annals of Oncology* 8, 1997, 583-592
4. Corcoran, M. C., Eary, J., Bernstein, I., Press, O. W. Radioimmunotherapy strategies for non-Hodgkin's lymphomas. *Annals of Oncology*, 8 (Suppl. 1), 1997, S133-S138
5. Eisterer, W., Hilbe, W., Stauder, R., Bechter, O., Fend, F., Thaler, J. An aggressive subtype of B-CLL is characterized by strong CD44 expression and lack of CD11c. *British Journal of Haematology*, 93, 1996, 661-669
6. Ferry, J. A., Yang, W., Zukerberg, L. R., Wotherspoon, A. C., Arnold, A., Harris, N. L. CD15+ Extranodal Marginal Zone B-Cell (MALT) Lymphoma. A Low Grade Neoplasm With a Prognosis for Bone Marrow Involvement and Relapse. *American Journal of Clinical Pathology*, 105, 1996, 31-37
7. Grogan, T. M. New classification of low-grade lymphoma. *Annals of Oncology*, 7 (Suppl. 6, 1996, S3-S12
8. Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H. et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84, 1994, 1361-1392
9. Chan, J. K. C., Blank, P., Cleary, M. C. et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group. A Summary Version. *Amer. J. Clin. Pathology*, 103, 1995, 543-560
10. Jaffe, E. S., Krenacs, L., Raffeld, M. Classification of T-cell and NK-cell neoplasms based on the REAL classification. *Annals of Oncology*, 8 (Suppl. 2), 1997, S17-S24
11. Koubek, K., Stary, J. Nové poznatky v imunologické klasifikaci maligních lymfomů. *Vnitř. Lék.*, 40, 1994, 130-139
12. Majlis, A., Pugh, W. C., Rodriguez, M. A., Benedict, W. F., Cabanillas, F. Mantle Cell Lymphoma: Correlation of Clinical Outcome and Biologic Features With Three Histologic Variants. *Journal of Clinical Oncology*, 15, 1997, 1664-1671
13. Pals, S. T., Drilenburg, P., Radaszkiewicz, T., Manten-Horst, E. Adhesion Molecules in the Dissemination of Non-Hodgkin's Lymphomas. *Acta Hematol.*, 97, 1997, 73-80
14. Salar, A., Fernández de Sevilla, A., Romagosa, V. et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Hematol.*, 59, 1997, 231-237
15. Szezakowski, W., Davis, B. H., Stone, E., Waldum, J. Mantle Cell Lymphoma. *Cytometry Forum*, 9, 1996, 3 s.
16. Zinzani, P. L., Baccini, C., Zaccaria, A. et al. Clinical implications of serum levels of soluble CD23 and tumor necrosis factor alpha in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.*, 57, 1996, 335-340
17. Zucca, E., Stein, H., Coiffier, B. European Lymphoma Task Force (ELTF): Report of the workshop on Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Annals of Oncology*, 5, 1994, 507-511

# zpráva

## ZPRÁVA ZE SYMPOZIA ISOBM 1999 REPORT FROM THE XXVII MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR ONCODEVELOPMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE 1999

KOVAŘÍK J., LAUEROVÁ L.  
MASARYKOV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Ve dnech 31.10. až 4.11.1999 se konalo v Kyotu již XXVII. sympozium mezinárodní společnosti ISOBM (International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine). V posledních několika letech se aktivita členů této společnosti a tématicka každoročních sympozií orientuje výlučně na onkologickou problematiku jako základního tak i klinického výzkumu. Dokladem toho je i nosné téma kyotského jednání s názvem „From Tumor Biology to Clinical Oncology“.

Sympozia v Kyotu se účastnilo více než 200 odborníků z 21 evropských i zámořských zemí. Odborná sympozia byla každý den zahájena plenární „review“ přednáškou významných světových odborníků. Nejřímějšími byly přednášky věnované problematice apoptózy, molekulárnímu aspektům karcinogeneze, genové diagnostice nádorů a perspektivám genové terapie neoplazií.

V oblasti apoptózy prof. Shigekazu Nagata z Osaky prezentoval, kromě známých mechanismů indukce apoptózy Fas systémem za spoluúčasti kaskády kaspázových enzymů a jejich substrátů, zajímavé výsledky o modelové indukci apoptózy bezbuněčným supernatantem z buněk s exprimovaným Fas receptorem, nebo Fas ligandou. Pozornost vyvolaly vlastní experimenty přednášejícího, které ukázaly, že důsledkem poruch apoptózy v nádorech jsou v mnoha případech časté mutace ve Fas genu. O tom, že apoptóza se může podílet na eliminaci imunocytů svědčí pozorování, že interakce T-lymfocytů exprimujících Fas ligand s B-lymfocytem exprimujícím aktivní Fas receptor má za následek smrt obou elementů apoptózu. Uvažuje se o tom, že i tento mechanismus se může podílet na inaktivaci cytotoxických lymfocytů a tedy na „iniku“ nádorové populace z imunitního dozoru. V souvislosti s indukcí apoptózy cytostatiky, bylo v několika sděleních prokazováno, že apoptóza je atributem především nízkých dávek cytostatik, zatímco dlouhodobé působení vysokých dávek způsobí převážně nekrozu, což může mít význam pro chemoterapeutickou strategii.

V další přednášce se prof. Takashi Sugimura z Tokyó věnoval molekulárním mechanismům mnohastupňové karcinogeneze a komplexním faktorům, které ji způsobují. Poznatky v této oblasti jsou intenzivně využívány v Japonsku pro prevenci malignit. Za největší induktory genetických poruch je považována řada xenobiotik typu heterocyklických aminů z nichž většinu přijímáme s jídlem, ale i autobotik jako jsou např. kyslíkové radikály a oxidy dusíku. Z epigenetických faktorů, které mohou vést k inaktivaci řady genů, jsou v poslední době stále více akcentovány poruchy v procesech hypy-, ale i hyper-metylace. Skupina genetiků z NCI podala přehled o současném stavu výzkumu genové léčby nádorů. Nádějně strategie zahrnují mechanismy imunologické, které byly dokladovány slibnými účinky přenosu genů pro některé cytotoxiny do autologních buněk nemocného. Z mechanismů neimunologických byly prezentovány první slibné klinické výsledky se zavedením sebevražedných genů (gen pro thymidin kinázu viru HS, cytozin-deaminázu, purin-nukleozid-fosforylázu), ale i s transfekcí proapoptotických genů. Nádějná, byť zatím jen v experimentu, je genová antiangiogenní terapie, ale i cílené ovlivnění genové aktivity transdukcí antisense oligonukleotidy. Zvláštní pozornost byla věnována několika pilotním studiím, v nichž je nemocným s inoperabilními bronchoalveolárním karcinomem aplikován vektor nesoucí gen pro funkci p53 proteinu. Dosavadní výsledky ukázaly, že došlo ke stabilizaci nemocného a i několika nemocných dokonce k objektivnímu zlepšení. Tato přednáška vyvolala rozsáhlou diskusi, která byla především směřována na obecná rizika genové manipulace a etické problémy.

Pozornost si zaslouží sympozium věnované molekulárním příčinám invazivity a metastazování. Těžšístem přednášce amerických, japonských a finských odborníků byl průkaz degradace lamininu 5-metaloproteázou MT1-MMP v nádorech. Experimentální modelové studie ukázaly, že blokáda MT1-MMP antisense oligonukleotidy inhibuje migraci buněk, brání průniku buněk přes bazální membránu a následně inhibuje invazivitu a metastazování. Těžšístem sympozia o onkogenezě a supresorických genech byly studie genových defektů, abnormalit v expresi jejich produktů v nádorech, korelace těchto změn s biologickými vlastnostmi nádorů a jejich využitelnost v klinické praxi. Je třeba zmínit, že výsledky klinických studií byly značně rozporné a nepřesvědčivé. Nejzajímavější sdělení v tomto sympoziu se týkalo charakteristiky několika genů, jejichž proteiny inhibují apoptózu (IAPs proteiny). Jedná se o proteiny IAP I, a IAP II, survivin a sentrin. Jsou ve zvýšené míře exprimovány v nádorových buňkách.

Na modelu lidského maligního melanomu bylo prokázáno, že právě zvýšené hladiny IAP proteinů jsou jednou z příčin chemo i radiorezistence nádoru v důsledku paralyzy apoptózy. Značná část sympozií byla věnována nádorové imunologii a imunoterapii. J.P.Mach ze Švýcarska referoval o nadějných klinických zkouškách dvou monoklonálních protilátek namířených proti CD20 a HER2 u B buněčného lymfomu rezistentního na chemoterapii a u karcinomu prsu. Zvláště účinná se jeví kombinovaná radioimmunoterapie skládající se z aplikace vysoké dávky nezačleněné protilátky, následovaná nízkou dávkou radioaktivně značené protilátky u radiosenzitivního B buněčného lymfomu. V oblasti bioterapií bylo prezentováno několik studií, které dokladovaly, že aplikace monoklonálních protilátek proti membránovým receptorům jako je např. EGF-R či HER-2 v kombinaci s chemoterapií potence cytotoxický účinek chemoterapeutika.

Skupina vědců z Japonska se věnuje hledání a izolaci peptidů z nádorových buněk, které mohou specificky aktivovat cytotoxické T lymfocyty. Ukázali, že některé peptidy buněk maligního melanomu indukují specifickou cytotoxicitu periferních lymfocytů vůči nádorovým buňkám. Imunoterapie těmito peptidy v pilotní studii vedla, u nemocných maligním melanomem exprimujícím HLA-A2 alelu, k regresi nádoru. Popisují i peptidy s rejekční schopností pro epiteliální nádory s expresí HLA-A26, nebo A24 alely. Tento výsledek naznačuje, že hledání s nádorem sdružených peptidů, schopných vyvolat tvorbu cytotoxických lymfocytů, může znamenat nový přístup v léčbě nádorů. Podobným problémem se zabývají belgické badatelé u karcinomu ledvin. Našli tři peptidy, „nádorové“ antigeny, které indukují specifickou cytotoxicitu T lymfocytů. Jeden z těchto nových antigenů je kódován genem RAGE. Protein není přítomen ve většině normálních tkání, ale je exprimován u některých karcinomů ledvin a několika jiných nádorů. Druhý je jedinečný antigen vznikající z bodové mutace v HLA-A2 genu nemocných karcinomem ledvin. Třetí protein je kódován genem označeným RU-2 a je exprimován nejen u karcinomu ledvin, ale i v nádorech jiného histologického typu. Byl však nalezen v malém množství i v normálním epitelu ledvin, močového měchýře a testis. V diskusi se poukázvalo na problematické využití těchto antigenů k imunoterapii karcinomů, protože mohou zároveň indukovat autoimunitu. Výzkumné skupiny Turecko z Německa a Kawakaniho z Japonska použily, nezávisle na sobě, k izolaci nádorových antigenů složité nové techniky SEREX (serological analysis of tumor antigens by recombinant cDNA expression cloning). Izolovali z různých nádorů více než 700 antigenů u nichž nyní ověřují schopnost vyvolat cytotoxicitu T lymfocytů s potenciálním využitím pro imunoterapii.

Daší zajímavé pokusy s použitím interleukinů v léčbě nádorů jsou zatím prováděny na myších. W. Lasek a spol. referovali o příznivém účinku kombinace IL-12 a IL-15 v regresi nádorů z lidské buněčné linie maligního melanomu (B16F10) rostoucího na myších. K regresi nádorů došlo u 50% myší. Kombinace obou cytokinů má vyšší protinádorový účinek než každý samostatně. Studium imunologických parametrů zjistilo zvýšení počtu NK buněk a zvýšenou cytotoxicitu T lymfocytů v uzlinách drenujících oblast nádorového ložiska. Zároveň se zvýšila hladina IFN-gama v séru myši. Originální nápad realizovali S. Liao a spol. z Japonska. Fúzovali gen pro IL-2 s genem produkujícím protilátku proti CEA. Vznikl fúzní gen F39scFv-IL-2, který vpravili do produkčních buněk. Získali tak protein, který purifikovali a testovali zatím pouze in vitro. Přidání proteinu ke krevním lymfocytům vedlo k LAK aktivitě. Protein rovněž stimuloval proliferaci buněčné linie CTL-2 závislé na IL-2 a specificky se váže na CEA pozitivní buňky nádorů zařizovacího traktu. Předpokládají využití proteinu pro léčbu karcinomů exprimujících CEA.

Určitým překvapením byla renezance zájmu o klasické antigeny AFP a CEA nejenom po stránce znalosti o jejich fyziologické úloze, ale především o jejich praktickém významu jako cílových struktur pro terapii. V experimentálním modelu myšičího solidního nádoru aplikace konjugátu AFP s doxorubicinem, případně esperamycinem, měla za následek až 99% inhibici růstu nádoru a významné zvýšení přežití až o 120% ve srovnání se skupinou kontrolní. Za objevení je možno považovat sdělení pracovní skupiny Abeleva o AFP indukované apoptóze v nádorových buňkách aktivací proteáz ze skupiny kaspá. Jde o zcela nový, dosud neznámý apoptotický mechanismus, nezávislý na Fas/FasL ani na TNFR/TNFR signálních cestách. Dva satelitní workshopy byly věnovány charakterizaci a zařazení nádorových markerů do TD systému. Je zásluhou členů této společnosti, že vedení snahou o standardní charakterizaci a sjednocení názvosloví, dnes již stovek nádorových antigenů a po vzoru CD nomenklatury diferenciálních antigenů lymfoproliferativního systému, vytvořili analogickou TD nomenklaturu pro klasifikační epiteliálních antigenů. Pracovníci MOU prezentovali na sympoziu 2 sdělení vycházející z výsledků dvou projektů IGA Ministerstva zdravotnictví ČR (č. NC/5571-3 a č. NC/4830-3), které jsou řešeny na oddělení molekulární a buněčné onkologie ve spolupráci s Sahlgrenska univerzitní nemocnicí v Göteborgu a s FN u Sv. Anny v Brně.

## Jmenný restřík

- Adam, Z. 35/2, 113/4, 185/6  
Andrašina, I. 161/5  
Antič, S. 15/S1  
Barišić, V. 15/S1  
Baumohl, J. 161/5  
Bednařík, O. 133/4  
Benedík, J. 206/6  
Beška, F. 36/S2  
Bielecki, K. 25/S1  
Bláha, M. 128/4  
Böhmová, I. 20/S2  
Boyle, P. 156/5  
Četkovský, P. 91/3, 97/3  
Clerico, G. 36/S1  
Čapov, I. 145/5  
Černá, K. 97/3  
Cernoch, M. 73/3  
Dancš, J. 34/S2  
Deleval, J. 12/S1  
Dorociak, F. 136/4  
Doubek, M. 101/3, 185/6  
Drahokoupilová, E. 165/5  
Drbal, J. 58/2  
Drobč, J. 105/3  
Dušek, L. 110/3 181/5  
Dvořák, J. 211/6  
Dziki, A. 33/S1  
Eckschlager, T. 124/4  
Fait, V. 214/6  
Filip, S. 128/4  
Fišer, J. 97/3  
Fraňková, H. 66/2  
Fridrich, J. 211/6  
Gaja, A. 66/2  
Gajda, A. 25/S1  
Gajdoš, P. 120/4 165/5  
Geryk, E. 111/3 140/4 183/5  
Grubor, A. 15/S1  
Hájek, R. 35/2 185/6  
Hájek, R.  
Havránková, L. 58/2  
Havranova, D. 200/6  
Heald, J.R. 10/S1  
Hejtl, N. 66/2  
Hložek, J. 153/5  
Hofmanová, J. 51/2  
Hoch, J. 30/S1  
Hochmann, J. 22/1, 174/5  
Horký, D. 37/S1  
Hrováth, R. 206/6  
Hrstková, H. 191/6, 206/6  
Hůlek, P. 211/6  
Cháňová, M. 124/4  
Churý, Z. 66/2  
Ilkovic, V. 37/S1  
Ishimoto, K. 17/S1  
Jandáková, E. 136/4  
Jedlička, V. 145/5  
Jindra, P. 97/3  
Kabičková, E. 120/4  
Kadečka, D. 61/2  
Kalabis, J. 58/2  
Karas, M. 97/3  
Kavan, P. 120/4, 124/4, 165/5  
Klabusay, M. 101/3, 185/6  
Klener, P. 78/3  
Klím, J. 161/5  
Kodet, R. 124/4  
Kolcová, V. 18/S2, 24/S2  
Korček, J. 22/S1  
Kofístecký, Z. 101/3, 200/6  
Kostřica, R. 153/5  
Koukalová, H. 58/2, 26/S2, 27/S2, 31/S2  
Koutecký, J. 120/4, 124/4, 165/5  
Kovářová, M. 133/4  
Koža, V. 97/3  
Kozubík, A. 51/2  
Krahlucová, E. 101/3  
Krahlucová, M. 101/3  
Krajina, A. 211/6  
Král, Z. 101/3  
Král, Z. 113/4  
Krejčí, E. 136/4  
Krejčí, M. 101/3 185/6  
Krivokapić, Z. 15/S1  
Křiváňková, A. 185/6  
Kulhavý, M. 45/2  
Lang, B.A. 12/1  
Lisá, M. 7/1  
Lojik, M. 211/6  
Lorenc, J. 36/S2  
Lysák, D. 97/3  
Maisnar, V. 70/2  
Malaska, J. 3/1  
Mali, J. 120/4  
Marková, J. 179/5  
Martí, M.C. 12/S1, 19/S1  
Ma\_ková, J. 211/6  
Mayer, J. 27/1, 35/2, 82/3, 101/3, 113/4, 185/6, 200/6  
Medková, V. 128/4, 211/6  
Měříčka, P. 128/4  
Michálek, J. 191/6, 206/6  
Nagy, R. 124/4  
Navrátilová, J. 97/3  
Navrátilová, M. 14/S2, 15/S2, 31/S2  
Nekulová, M. 133/4  
Němec, J. 107/3, 133/4  
Novák, J. 6/S2 7/S2 10/S2 12/S2 14/S2 15/S2 27/S2 34/S2  
Novotný, J. 120/4  
Obořilová, A. 200/6  
Obšitníková, A. 156/5  
Odrážka, K. 61/2 211/6  
Pavalkis, D. 2/S1  
Pecen, L. 133/4 26/S2 27/S2  
Pešek, M. 7/1  
Peštál, A. 145/5  
Petráková, K. 58/2  
Pittrová, H. 97/3  
Pleško, I. 156/5  
Pochmon, D. 56/2 58/2  
Popovič, M. 15/S1  
Pospíšil, Z. 200/6  
Procházka, L. 37/S1  
Protic, S. 15/S1  
Raupach, J. 211/6  
Realis L.A. 36/S1  
Roche, B. 12/S1 19/S1  
Rovný, A. 136/4  
Rovný, F. 136/4  
Růžička, M. 37/S1  
Řiháčková, P. 27/1  
Saladinskas, D. 2/S1  
Severí, G. 156/5  
Schützová, M. 97/3  
Skočovsky, L. 181/5  
Škřička, T. 37/S1  
Smilek, P. 153/5  
Soška, V. 66/2  
Soukup, J. 124/4  
Staňková, J. 120/4 165/5  
Stejskal, J. 211/6  
Stračar, M. 37/S1  
Stránský, P. 128/4  
Šafka, V. 211/6  
Ševčíková, S. 191/6  
Šimíčková, M. 73/3 33/4  
Široký, P. 6/S2, 7/S2, 12/S2, 14/S2, 15/S2, 18/S2, 20/S2, 21/S2, 23/S2, 24/S2, 30/S2, 31/S2, 33/S2, 34/S2  
Škopec, P. 97/3  
Šmarda, J. 191/6  
Šmardová, J. 196/6  
Šmelhaus, V. 124/4  
Švojnárova, M. 97/3  
Tamá\_ová 7/1  
Tamelis, A. 2/S1  
Tanimura, H. 17/S1  
Tomí\_ka, M. 101/3  
Trompetto, M. 36/S1  
Tsunoda, T. 17/S1  
Tvrdík, J. 36/S2  
Vaculíková, M. 61/2  
Vagunda, V. 56/2 58/2 136/4 214/6  
Vagundová, M. 58/2  
Vaňásek, J. 61/2 128/4 211/6  
Vaňásek, T. 211/6  
Váňová, I. 35/2 101/3 113/4  
Vermousek, I. 136/4  
Veselý, K. 56/2  
Vicha, A. 124/4  
Vítová, H. 31/S2  
Vítová, V. 31/S2  
Vodňanský, P. 211/6  
Vokurka, S. 97/3  
Vorlíček, J. 35/2 113/4 185/6 200/6  
Vozobulová, V. 97/3  
Vyzula, R. 3/1 110/3  
Wágenerová, M. 161/5  
Winkler, R. 8/S1 9/S1  
Zámečník, J. 45/2  
Zouhar, M. 61/2  
Zácková, D. 101/3  
Zaloudík, J. 110/3 139/4 181/5 213/6  
Živanović, J. 15/S1

## Věcný rejstřík

- adoptivní buněčná terapie 185/6  
afterloading 211/6  
akutní myeloidní leukémie 82/3 101/3 191/6  
anální karcinom 2/S1 8/S1  
analýza přežívání 26/S2 27/S2  
androgenový receptor 136/4  
aneuploidie 153/5  
apoptotický index 56/2  
apoptóza 58/2 136/4  
autologní transplantace 35/2 91/3 97/3 113/4  
B lymfom 58/2  
Bcl-1 58/2  
bifosfonáty 35/2  
buněčná signalizace 51/2  
cévní restenózy 211/6  
cis-platina 97/3  
Crohnova choroba 9/S1  
cykllická intenzivní chemoterapie 128/4  
cytokiny 51/2 91/3 128/4  
cytomegalovirus 206/6  
cytosinabiosid 101/3  
časové trendy 156/5  
Česka republika 7/S2  
dehiscentce anastomózy 25/S1  
detekce chromozomálních aberací 124/4  
děti 165/5 191/6  
diagnostika 206/6  
Diclofenac 200/6  
cikosanoidy 51/2  
endorektální sonografie 12/S1 17/S1 19/S1 22/S1  
endovaskulární brachyterapie 211/6  
environmentální rastrovací elektronová mikroskopie 37/S1  
estrogenové receptory 22/1 174/5  
etoposid 101/3  
Ewingův sarkom 120/4 124/4  
FASAY 196/6  
folikulární lymfom 113/4  
fosfolipidy 51/2  
gastrointestinální krvácení 105/3  
G-CSF 91/3 97/3  
histopatologický nále 20/S2  
hlášení nádorů 12/S2  
Hodgkinova choroba 179/5  
hodnocení diagnostické a léčebné péče 36/S2  
hodnocení rizika nádoru prsu 183/5  
hormonální regulace 213/6  
chemoprevence 79/3  
chemoterapie 161/5  
chromozomální přestavba 191/6  
chronobiologie 3/1  
chronoterapie 3/1  
idarubicin 101/3  
IgD plazmocytom 66/2  
IgM plazmocytom 66/2  
immortalita 73/3  
imunoterapie 185/6  
informatika a analýza 181/5  
interferon alfa 35/2  
intravenózní antipyretika 200/6  
Iridium 192 211/6  
karcinogeneze 51/2  
karcinom prostaty 61/2 136/4  
karcinom prsu 12/1 22/1 107/3 128/4 174/5 27/S2  
karcinom rekta 10/S1 15/S1 17/S1 19/S1 22/S1 33/S1 36/S1  
klasifikace nádorů 10/S2  
kódování nádorů 10/S2  
kolorektální chirurgie 25/S1  
konformní radioterapie 45/2 61/2  
korelace 136/4  
kostní dřev 3/1  
kožní metastázy 107/3  
kůže 66/2  
leiomyosarkom 105/3  
leukémie 12/1  
leukocytární růstový faktor 3/1  
leukocyty 3/1  
lidské benigní a maligní nádory 73/3  
list o prohlídce mrtvého 14/S2  
lymfadenektomie 145/5  
lymfatické uzliny 66/2  
lymfom z plášťových buněk 113/4  
magnetická resonance 17/S1  
mamografický screening 34/S2  
Meckelův divertikl 105/3  
mediastinoskopie 145/5  
megaterapie 120/4  
melanom 214/6  
Metamizol 200/6  
mitfetosin 107/3  
minimální zbytková choroba 124/4 214/6  
mitotický index 56/2  
mnohočetný myelom 35/2 70/2 185/6  
mobilizace kmenových buněk 91/3 97/3  
morfologické typy 156/5  
mortalita a incidence 156/5 18/S2 23/S2  
mutace 196/6  
nádorová cellularita 56/2  
nádory skupiny Ewingova sarkomu 124/4  
nádory tlustého střeva 51/2  
národní onkologický registr 7/S2 15/S2 18/S2 20/S2 27/S2  
Navoban 27/1  
nemalobuněčný karcinom plic 145/5  
neoadjuvantní terapie 145/5 153/5  
nesteroidní antiflogistika 51/2  
neuroblastom 165/5  
nevolnost 27/1  
non-Hodgkinové lymfomy 56/2 133/4  
objemové histogramy 61/2  
odhad výskytu nádorů 140/4  
onkologické programy 33/S2  
onkologický registr 156/5 6/S2 7/S2 21/S2 30/S2 31/S2 33/S2 34/S2 36/S2  
osteosarkom 161/5  
p53 58/2 196/6  
paliace 107/3  
PCR 191/6 206/6  
perineální sepse 12/S1  
p-glykoprotein 136/4  
plazmocytom 66/2  
plicní karcinomy 156/5  
plná krev bohatá na PBPC 128/4  
PNET 120/4 124/4  
pochod proti rakovině 111/3  
prahové hodnoty 22/1  
prediktivní onkologie 110/3  
prevalence 23/S2  
progesteronové receptory 174/5  
prognostické faktory 161/5 174/5  
prognóza 58/2 33/S1 36/S1  
proliferace 58/2 136/4  
Propacetamol 200/6  
předoperační staging 17/S1 19/S1 22/S1  
reakce štěpu proti hostiteli 185/6  
receptor vitamínu D3 12/1  
remobilizace kmenových buněk 91/3  
sarkomy 165/5  
sérová thymidinkináza 133/4  
sérová vazebná bílkovina vitamínu D3 12/1  
Slovensko 156/5  
spinoceleulární karcinomy hlavy a krku 153/5  
sterkorální peritonitida 30/S1  
svěrač zachovávací operace 17/S1  
symptomatická antipyretická terapie 200/6  
telomeráza 73/3  
telomery 73/3  
topická terapie 107/3  
topotekan 165/5  
totální mesorektální excize 10/S1 15/S1  
transaktivace 196/6  
translokace 124/4  
transplantace kostní dřevě 82/3  
tropisetron 27/1  
třídímenzionální plánování léčby 45/2  
věk 22/1  
víceletné malignity 31/S2  
vitamin D3 12/1  
vysokodávkovaná chemoterapie 27/1 91/3 97/3  
zhubné nádory varlat 97/3  
zvracení 27/1

# onkologické společnosti

## ZÁPIS ZE ZASEDÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP DNE 30. LISTOPADU 1999

### 1. Hosté:

- a) Jana Koželská, ředitelka, ARCUS onko centrum, Česká Lípa (<http://www.kuk.cz/arcus>). Paní ředitelka informovala členy výboru o aktivitách občanského sdružení ARCUS, o konání seminářů pro dobrovolníky z řad onkologických pacientů. Byly projednány možnosti spolupráce ČOS a ARCUS. Členové výboru každý měsíc obdrží Bulletin (časopis pro onkologické pacienty) vydávaný sdružením ARCUS. Výbor doporučuje publikovat odborné články v Bulletinu. Doc. Žaloudík doporučuje převzít kontrolu nad odbornou stránkou daných příspěvků. Výbor doporučil uvážení výběru účastí alternativních léčitelů na seminářích pořádaných sdružením ARCUS (výběr přednášejících na semináře bude konzultován s prof. Klenerem). Výbor byl seznámen s konáním rekondičních pobytů ve Švýcarsku konaných sdružením ARCUS. Výbor bude informován o přednáškových akcích tohoto sdružení s účastí psychologů a sociálních pracovníků.
  - b) PhDr. Marcela Svěráková, výkonná ředitelka, Česká společnost za zdraví, Praha. Výbor byl informován o aktivitách plánovaných na rok 2000. Společnost se chce zaměřit na prevenci karcinomu prsu a osvětu v této oblasti prostřednictvím médií, odborných článků pro laickou veřejnost, letáků apod. Výbor přislíbil konzultanty a sestavit tým, jenž bude k dispozici.
- ### 2. Kontrola minulého zápisu: všechny body byly splněny.
- a) do soutěže o logo společnosti byl zatím dodán jediný příspěvek.
  - b) Nadace Dagmar a Václava Havlových Vize 97 – žádost doc. Daneše o příspěvek na mammologické centrum – výbor nezaujímá žádné stanovisko, nadace má sama právo rozhodnout o investici finančních prostředků. Časný záchyt a prevence kolorektálního karcinomu i karcinomu prsu mají stejnou váhu.
- ### 3. Informace o proběhlých záležitostech:
- a) Prof. Klener informoval výbor o kurzu katedry radioterapie IPVZ „Možnosti využití enzymoterapie v onkologii“ konaného 29. 11. 1999 a vyjádřil znepokojení nad tématem léčebné metody, jež není přesvědčivě účinná. Problém byl řešen ředitelstvím IPVZ.
  - d) Dopis ČLS JEP členská evidence OS – poplatky pro rok 2000 se nemění 100 Kč, automatické vyřazení z evidence členy neplatí, kteří neuhradí dlužnou částku do konce roku 1999 a výše dluhu přesáhne 200 Kč.
  - c) Do komise VŘ na revizního lékaře oboru klinická onkologie konaného 16. 11. 1999 by za výbor delegována as. Příbylová. Jedinou uchazečkou byla MUDr. Zuzana Friedmannová, byla komisí schválena.
  - d) Stav fondu JEP k 30. 9. 1999 předán prim. Fischerovi. Rozpočet na rok 2000 připraví prim. Fischer.
  - e) Steven C. Quay, M.D.PhD. Neinvazivní diagnostické metody karcinomu prsu – možnost účasti na studii zahájení plánováno na prosinec 1999, informace zveřejněny na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).
  - f) Výbor ČOS byl požádán ČLK o vypracování návrhu kurzů na rok 2000 ve spolupráci s ČLK. Byla oslovena onkologická pracoviště, do uvedeného termínu nedošly žádné návrhy. Výbor navrhl kurz „Karcinom prsu“ doc. Petruželka (program odeslán). Lymfoproliferativní choroby – současný stav dg a th doc. Cieslar.
  - g) Informace UICC zveřejněné na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz). Upozornění pro všechny členy Onkologické společnosti!!!  
Translational Cancer Research Fellowship (TCRF)  
Uzávěrka přihlášek byla 1. prosince 1999. Roční podpora projektu 55 000 USD na poli aplikované molekulární biologie. Bližší informace a přihlášky na <http://fellows.uicc.org/>
  - h) Doc. Petruželka zjistí stav procesu přijímání ČOS do UICC.
  - i) Inventurní soupis majetku ČOS – kopírovací přístroj, notebook.
- ### 4. Korespondence:
- a) Informace organizačního výboru ECCO 11, Deutsches Krebsforschungszentrum German Cancer Research Center, možno zaslat návrhy na témata sympózia do 15. února 2000. Nabídka včetně formuláře přihlášky a bližší informace budou zveřejněny na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).
  - b) Prof. Zdeněk Mord, předseda chemoterapeutické sekce. Aktualizace členské základny chemoterapeutické sekce internistické společnosti (bezplatné členství). Přihláška bude uveřejněna na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).
  - c) Ing. Zuzana Eklová pověřená zřízením odboru zdravotního pojištění a regulace léčiv – spolupráce odborné společnosti na přípravě zákona o veřejném zdravotním pojištění, příprava přílohy zákona vymežující rozsah zdravotnických prostředků hrazených z veřejného zdravotního pojištění (příloha č. 3 zákona č. 48/97 Sb., oddíl C – prostředky zdravotnické techniky) a na přípravě vyhlášky. Vyřazením pověřena prim. Jelínková.
  - j) Žádost MUDr. Z. Jirků o záštitu ČOS nad akcí „Týden proti rakovině“, plánované na rok 2000, Zofin. Výbor souhlasí a vyšle zástupce ČOS (Klener).
  - k) Výbor podporuje výsledky výběrového řízení MZ ČR na transplantací centra. Centra, která nesplňují výběrová kritéria, by neměla tuto činnost provádět, konečný výsledek ovšem závisí na VZP.
  - l) MZ ČR a IPVZ vypracovávají nové předpoklady ke způsobilosti výkonu povolání – obor klinická onkologie. Nutné podmínky pro získání této specializace zpracuje doc. Petruželka. Na příští jednání výboru ČOS budou přizváni zástupci výboru gynekologické společnosti.
  - m) MUDr. Samek – předkládá dopis prim. Finka MZ 4R týkající se užívání preparátu Xeloda u generalizovaného karcinomu prsu. Výbor ČOS připomínky projednal a doporučuje standardní postup registrace a kategorizace a užívání v rámci klinických studií v centrech komplexní onkologické péče I. typu.
  - n) Prim. Helmichová – žádost o změnu kategorizace přípravku Amifosfin (ethyol) – výbor doporučuje kategorizaci neměnit vzhledem k doposud neukončeným klinickým studiím a nedostatku dokladů, které by zdůvodňovaly zařazení ethyolu do standardní péče. Doporučuje v mimořádných případech indikace ethyolu, odeslat pacienta do centra komplexní péče I. typu, či požádat o navýšení paušálního poplatku.
5. Pro zmapování sítě v ČR zašlou členové výboru názvy a adresy odborných i laických společností zabývajících se prevencí v onkologii.
  6. Doc. Žaloudík informoval o činnosti NOR. Členové výboru byli pozváni na jednání výboru NOR, které se koná 20. ledna 2000.
  7. Sběr dat pro publikaci Historie onkologické společnosti: Historie MOU (Drbal), Novější období (Příbylová), Fotodokumentace (o spolupráci požádána p. Hlaváčková, Ústav dějin lékařství Praha), Konečné zpracování dat (prof. Klener a P. Hlaváčková, Ústav dějin lékařství Brno).
  8. Návrh koncepce + specializační náplně oboru klinická onkologie odevzdán na MZ ČR dne 1. prosince 1999.
  9. Standardy: zpracování trvá. Do 10. ledna 2000 bude dokončena úprava pracovní verze na základě došlých připomínek a příprava ke konečné redakci.
  10. Noví členové: MUDr. Wieslaw Strzondala, Praha, MUDr. Soňa Semonská, Praha 4, doc. MUDr. Ivan Čapov, CSc., Brno, MUDr. Tomáš Stašek, Brno, MUDr. Adam Peštál, Brno, MUDr. Ivo Rovný, Brno, MUDr. Václav Jedlička, Brno, MUDr. Dagmar Krákorová, Brno, MUDr. Dagmar Brančíková, Hodonín, MUDr. Věra Krušínská, Šumperk, MUDr. Kateřina Vondráčková, Pardubice, MUDr. Karel Vepřek, Šumperk, MUDr. Dana Kopřivová, Český Krumlov, MUDr. Kateřina Košťatová, Praha, MUDr. Jan Holoubek, Znojmo, MUDr. Karol Křížan, Znojmo, MUDr. Filip Janků, Praha, MUDr. Hana Bašová, Rychnov nad Kněžnou, MUDr. Pavel Mareš, Praha, MUDr. Jaroslava Barkmannová, Praha, MUDr. Jana Sivanincová. Ukončení členství: MUDr. Jana Wagnerová, Praha.
- ### 11. Termín dalšího zasedání výboru ČOS: 20. ledna 2000 (čtvrtek) ve 13.00 hod.

Za ČOS: prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.  
doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Praha 30. listopadu 1999



# POKYNY PRO AUTORY ČASOPISU „KLINICKÁ ONKOLOGIE“

Časopis je vydáván *Českou lékařskou společností J. E. Purkyně*, je úzce odborně profilovaný *Českou a Slovenskou onkologickou společností*. Je odborným lékařským časopisem s vědeckým zaměřením, který soustřeďuje informace s onkologickou tematikou.

Pokyny jsou v souladu s požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech a s ČSN ISO 690 z r. 1996. K publikaci v časopise „Klinická onkologie“ může být přijat pouze takový rukopis, který *nebyl publikován v jiném časopise*. Výjimku tvoří pouze abstrakta a sborníky vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte ve dvou kopiích a v elektronické podobě. Papirové kopie dvakrát včetně tabulek, grafů, obrázků a seznamu použité literatury.

Elektronickou podobu zasílejte na disketě 3,5“, eventuálně ZIP 100MB, JAZ IGB nebo CD-ROM. Texty ukládejte do holého textového formátu s příponou **.TXT**. Při přenosu textu z počítače Macintosh je možno použít jakéhokoliv standardního postupu. Grafiku ukládejte ve formátu **.AI**, fotografie ve formátu **.TIF**.

Článek může být napsán v *českém, slovenském* nebo *anglickém* jazyce; s nadpisem článku, souhrnem a klíčovými slovy přeloženými do anglického (českého nebo slovenského) jazyka.

Omezte používání zkratk. Pokud je uvedena, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpise souhrnu nelze zkratky použít.

Práce musí být formulovány s konečnou platností. Při autor-ské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korektury musí být podle platných zvyklostí (ČSN 88 0410). Grafy, obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Obvyklé je provedení černobílé. Písmena, číslice a symboly musí být tak veliké a silné, aby i po zmenšení byly dobře čitelné. Podobně zpracujte i tabulky. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj. Legendy k ilustracím se píší na zvláštní list.

Materiály (většinou schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů a publikací mohou být publikovány jen s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají autor-ské/nakladatelské právo. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

## ÚPRAVY JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

### Přehled

- krátký výstižný název práce/přeložený do angličtiny
- příjmení, zkratka jména autora/ů,
- úřední název pracoviště autora/ů
- 2x **souhrn** v češtině/angličtině a v angličtině, rozsah souhrnu maximálně 200 slov:
  - *bez vnitřního členění, stručně vystihující hlavní myšlenky sdělení. Nebude možno akceptovat pouze formální souhrny typu: „Autoři podávají přehled o ...“*
- klíčová slova, v češtině/slovenštině a v angličtině
- vlastní text
- literatura

### Původní práce, kasuistika

- krátký výstižný název práce/přeložený do angličtiny
- příjmení, zkratka jména autora/ů,
- úřední název pracoviště autora/ů
- 2x **souhrn** v češtině/slovenštině a angličtině o maximálním rozsahu 200 slov v této **strukturu**:

- *Východiska / Backgrounds*
- *Typ studie a soubor / Design and Subjects*
- *Metody a výsledky / Methods and Results*
- *Závěry / Conclusions*

- klíčová slova, v češtině/slovenštině a v angličtině
- vlastní text

- *úvod,*
- *cíl práce*
- *metody*
- *výsledky*
- *diskuze*
- *závěr*

- literatura
- poděkování jiným organizacím, sponzorům

### Zprávy ze sjezdů, ze studijních pobytů, informace, diskuze

- krátký výstižný název práce/přeložený do angličtiny (češtiny/slovenštiny)
- příjmení, zkratka jména autora/ů,
- úřední název pracoviště autora/ů
- jedná-li se o sdělení větší závažnosti, je možno připojit stručný souhrn v angličtině
- vlastní text
- dle potřeby literatura

Na konci každého typu článku uvede první autor plné jméno s tituly, přesnou adresou a rodné číslo

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází **recenzním řízením**. Nepřijaté práce jsou vráceny.

### Redakce nepřijme práce, které

- neodpovídají požadavkům na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech
- byly nepříznivě posouzeny recenzenty
- jestliže redakce v poslední době příspěvek stejného tématu přijala nebo již publikovala
- není-li v záměru redakce a v poslání časopisu danou problematiku publikovat.

**Rukopisy, vyhovující uvedeným požadavkům, zasílejte na adresu:**

Redakce časopisu „Klinická onkologie“  
Masarykův onkologický ústav  
CZ-656 53 Brno  
Žlutý kopec 7  
Česká republika