
klinická onkologie

2/2000

ROČNÍK 13

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 ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO

REDAKTORA: KOZA IVAN

VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

BEDNAŘÍK OTAKAR

MAYER JIŘÍ

ČOUPEK PETR

SHEARD MICHAEL

KOCÁK IVO

NĚMEC JAROSLAV

ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno

BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava

BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno

BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava

BILDER JOSEF, Brno

ČOUPEK PETR, Brno

DRBAL JOSEF, Brno

ECKHARDT SANDOR,

Budapešť

FAIT VUK, Brno

CHODOUNSKÝ ZDENĚK,

Praha

JURGA LUDOVIT, Trnava

KALLAY JOZEF, Bratislava

KAUŠITZ JURAJ, Bratislava

KLASTERSKÝ JAN, Brusel

KLENER PAVEL, Praha

KOCÁK IVO, Brno

KOUTECKÝ JOSEF, Praha

KOVAŘÍK JAN, Brno

KOZA IVAN, Bratislava

LAGINOVÁ VIERA, Bratislava

MAYER JIŘÍ, Brno

MECHL ZDENĚK, Brno

NĚMEC JAROSLAV, Brno

ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava

PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno

PLEŠKO IVAN, Bratislava

PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha

REJTHAR ALEŠ, Brno

SIRACKÝ JÁN, Bratislava

SPURNÝ VLADIMÍR, Brno

UJHÁZY VILIAM, Bratislava

VORLÍČEK JIŘÍ, Brno

VYZULA ROSTISLAV, Brno

WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice

ŽALOUĐÍK JAN, Brno

OBSAH**Přehled**

Vašků V., Adam Z., Král Z.
Kožní T-lymfomy a současné léčebné postupy 35

Hájek R., Krahulcová E., Penka M., Mayer J.
Autologní trnsplantace kostní dřeně u nemocných s chronickou myeloidní leukemií 42

Hušek K., Lžičařová E.
Adultní nádory ledviny vycházející z tubulárního epitelu 48

Původní práce

Marková J., Kočová J., Malinová B., Střítecký J., Feltl D., Diehl V.
Význam intenzity dávky chemoterapie v léčbě pokročilých stadií Hodgkinovy choroby 52

Medková V., Vaňásek J., Filip S.
Zkušenosti s hormonální léčbou u pokročilého karcinomu prsu 58

Sdělení

Soumarová R.
Možnosti radioterapie maligní epidurální míšní komprese 61

Salajka F.
Vliv hubnutí na kvalitu života onkologických pacientů a úloha megestrol acetátu 63

Informace

Neuvěřitelné jubileum 65

Žaloudík J., Petruželka, L., Vorlíček, J., Klener, P.
Internetové stránky České onkologické společnosti a možnosti využití v praxi 65

Cena Ligy proti rakovině Praha 62

Knihy 57

Onkologické společnosti 67

CONTENTS**Reviews**

Vašků V., Adam Z., Král Z.
Cutaneous T-Lymphomas – Therapeutical Approaches 35

Hájek R., Krahulcová E., Penka M., Mayer J.
Autologous Transplantation of Bone Marrow in Patients with Chronic Myeloid Leukemia 42

Hušek K., Lžičařová E.
Tumours of the Renal Tubular Epithelium in Adults 48

Original Papers

Marková J., Kočová J., Malinová B., Střítecký J., Feltl D., Diehl V.
The Role of Chemotherapy Dose Intensity in the Treatment of Advanced – Stage Hodgkin`s Disease 52

Medková V., Vaňásek J., Filip S.
Experience with the Hormone Treatment of Advanced Breast Cancer 58

Notification

Soumarová R.
Application of Radiotherapy in Malignant Epidural Spinal Cord Compression 61

Salajka F.
The Influence of Weight Loss on Quality of Life in Oncological Patients and the Role of Megestrol Acetate 63

Information

Incredible Jubilee 65

Žaloudík J., Petruželka, L., Vorlíček, J., Klener, P.
Internet Web Pages of the Czech Oncological Society and their Practical Application 65

The League against Cancer Prague Award 62

Books 57

Onco logical societies 67

KOŽNÍ T-LYMFOMY A SOUČASNÉ LÉČEBNÉ POSTUPY

CUTANEOUS T-LYMPHOMAS – THERAPEUTICAL APPROACHES

VAŠKŮ V.,¹ ADAM Z.,² KRÁL Z.²

¹I. DERMATOVENEROLOGICKÁ KLINIKA FN U SV. ANNY V BRNĚ

²II. INTERNÍ KLINIKA – HEMATOONKOLOGICKÁ FN BRNO

Souhrn: Kožní T-lymfomy představují maligní expanzi klonů T-lymfocytů, jejichž vývoj byl zastaven ve fázi přechodu z dřevňového prekurzoru k funkčnímu T-helperu. Projevy malignity vznikají nebo jsou lokalizovány převážně v kůži. Hlavními zástupci této skupiny jsou mycosis fungoides a Sézaryho syndrom. Podle stupně rozvoje onemocnění se volí léčba: místní aplikace steroidních extern nebo cytostatik, fototerapie nebo fotochemoterapie, případně extrakorporální fotochemoterapie, radioterapie, modifikátory imunitní odpovědi, systémová chemoterapie a transplantační léčba. V léčbě je nutno důsledně přihlížet k typu a stupni rozvoje onemocnění. Je zdůrazněn význam kombinace fotochemoterapie s rekombinantními interferony nebo retinoidy, z novějších možností 2-chlorodeoxyadenosinu i vyvíjené cílené imunoterapie v podobě DAB-IL-2.

Klíčová slova: kožní T-lymfomy, mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, léčebné možnosti, kombinovaná léčba, modifikátory imunitní odpovědi.

Summary: Cutaneous T-lymphomas are a malignant expansion of T-lymphocyte clones with interrupted development between bone marrow precursor and fully functional T-helper cell. These malignancies are mainly localised in the skin. The most important entities are mycosis fungoides and Sézary syndrome. It is necessary to choose treatment modalities according to stage – topically applied steroid hormones, topical cytostatics, phototherapy, photochemotherapy, extracorporeal photochemotherapy, radiotherapy, immune response modifiers, systemic chemotherapy – especially the new agent 2-chlorodeoxyadenosine, and targeting T-cell clones by fusion toxins (DAB-IL-2).

Key words: cutaneous T-cell lymphomas, mycosis fungoides, Sézary syndrome, therapeutical possibilities, combination of treatment, modifiers of the immune response.

Úvod

Kožní T-lymfomy vstoupily do povědomí lékařské veřejnosti počátkem 19. století v podobě mycosis fungoides, nové jednotky detailně popsané francouzským dermatologem *Alibertem* (1825). Od té doby je toto onemocnění i ostatní, později ve skupině kožních T-lymfomů definovaná, předmětem zájmu dermatologů, onkologů, patologů a dermatopatologů. V dlouhé historické perspektivě se pohled na chorobu mění, od prognózy neměnně fatální k současnému posouzení mycosis fungoides jako indolentního lymfomu u většiny nemocných (1, 3, 7, 9, 12, 17, 21).

Kožní T-lymfomy představují spektrum chorobných jednotek, které spojují 2 charakteristiky: 1. Reprezentují maligní expanzi klonů T-lymfocytů, jejichž vývoj byl zastaven ve fázi přechodu z dřevňového prekurzoru k funkčnímu T-helperu. 2. Projevy malignity vznikají a jsou převážně lokalizovány v kůži. Sjednocující terminologii zavedl v roce 1975 Edelson (kožní T-buněčné lymfomy, cutaneous T-cell lymphomas, CTCL). Z hlediska výskytu existují přesnější informace o mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (1:200 000), jejichž podíl mezi non Hodgkinskými lymfomy stále vzrůstá. Uvádíme zde výčet jednotek podle Burga, nejčastějším zástupcům – mycosis fungoides a Sézaryho syndromu se dále podrobněji věnujeme v textu (1, 3, 7, 8, 9, 12, 17, 18, 21, 54, 55, 58, 59, 60).

1. **Prelymfomy a pseudolymfomy:** lymfomatoidní klonální dermatitida, aktinický retikuloid, idiopatická folikulární mucinóza.

2. **Abortivní lymfomy:** papapsoriasis nummularis, syringolymfoidní hyperplazie s alopecií, Pagetoidní retikulóza.

3. **Latentní lymfomy:** parapsoriasis en plaques, lymfomatoidní papulomatóza, atypická regresivní histiocytóza.

4. **Nízce maligní kožní T-lymfomy:** mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, papuloderma Ofuji, folikulární mucinóza, epidermolytický lymfom, (peri-) folikulární kožní T-lymfom, subkutánní T-lymfom, angiotropní T-lymfom, granulomatózní syndrom volné kůže.

V tradičním pojetí se rozlišují CTCL též podle epidermotropismu (průniku buněk lymfomu do epidermis) na CTCL s epidermotropismem a CTCL non epidermotropní. I když toto dělení již plně neodpovídá, v praxi poskytuje užitečnou orientaci. U CTCL s epidermotropismem jsou v dermatologické praxi podle klinického obrazu rozlišována 3 stadia: I. *stadium* – *premykotické* („patch stage“, *stadium ekzematoidní*), II. *stadium infiltrativní* („plaque stage“, *stadium plak*), III. *stadium tumorózní*.

Mycosis fungoides (m. f.)

Jde většinou o indolentní, pomalu progredující, obvykle ve výše popsaných stadiích probíhající lymfom. Vrchol výskytu je mezi 40–60 léty, může se nicméně vyskytnout i u dětí v první dekádě života. Většinou dochází k progresi od jednoho stadia k druhému, lze však zachytit i projevy několika stadií simultánně.

Choroba může být rozsahem zcela limitována – jako projevy u *lymfomatoidní papulomatózy Woringer-Kolopp*, někdy se extenzivně šíří do rozsáhlých ploch. V časných stadiích mycosis fungoides (stadiu IA) je nejasné, zda onemocnění reprezentuje malignitu nebo klonální odpověď T-buněk na stimulaci

specifickým antigenem. Pokud jde v patogeneze o klonální stimulaci především, je stimulans neznámé, předpokládá se však působení chemikálií nebo kožní flóry (1, 7, 8, 9, 12, 53, 55).

V klinice *premykotického stadia* se na kůži objevují první *projevy nespecifického charakteru*. Tyto imitují psoriázu, povrchní mykózy, ekzémy, případně i jiné dermatózy. Charakteristickým znakem změn je jejich prchavost, spontánní hojení bez následků, případně opětovný výskyt na stejném místě. Někdy je přítomen lehký pruritus. V důsledku nenápadného průběhu je onemocnění zachycováno poměrně pozdě, v rozmezí 4–6 let od počátku vývoje. Obdobné projevy jako mycosis fungoides premykotického stadia mohou mít i jiné kožní T-lymfomy, např. parapsoriasis en plaques, parapsoriasis lichenoides, lymfomatoidní papulomatóza, aktinický retikuloid, Pagetoidní retikulóza a další.

Parapsoriasis en plaques jako jednotku je možno v tomto smyslu úžeji přiřadit k mycosis fungoides. Většina případů této parapsoriázy (přesněji jejího velkoplošného typu) v mycosis fungoides po delším intervalu přechází, což můžeme dokumentovat sekvenčními biopsiemi. Nález v nich se mění od nespecifického po změny odpovídající rozvíjející se a fixující se mycosis fungoides. Tomuto odpovídá i imunofenotypizace. Tyto mnohdy nejasné klinické obrazy zachycuje především dermatolog (1, 7, 9, 12, 15, 21, 24). S dalším rozvojem lymfomu se obraz na kůži mění. Projevy *infiltrativního stadia* se fixují, spontánní vymizení je vzácností. V kožních projevech se zvyrazňuje epidermotropismus, plaky se postupně šíří a splývají. Někdy jejich atypický vzhled může připomínat psoriázu (obr. 1). Byly popsány i varianty bulózní a verukózní. Projevy jsou stále asymptomatické, jen někdy svědí. Ke spontánnímu ústupu dochází jen zřídka.

U některých pacientů jsou od samého počátku v krvi přítomny atypické lymfocyty, nález na kůži je přítom nevelký. Někdy se onemocnění prezentuje již v počátku erythrodermií, jindy se erythrodermie vyvine po 15–20 letech trvání choroby. Při obvyklém průběhu stadium plak přechází v tumorózní. Tumory vznikají v místech předchozích změn nebo se objevují v kůži předtím nepostižené v důsledku šíření maligních T-buněčných klonů. Někdy se tumory konfigurují do literárně populární podoby klobouků ryzců s elevovaným okrajem oproti středu tumoru, v jehož ploše se nacházejí soustředné kruhy zdůrazňující jeho hmotu, případně pigmentaci. Častěji se však tumory jeví jako erytematózní uzly s tenkou nebo exulcerující epidermis. Někdy se i tumorózní stadium může rozvinout v erythrodermií, obvykle však dochází k postupnému rozpadu tumorů (1, 12, 17, 21, 24).

U části nemocných dochází k infiltraci regionálních lymfatických uzlin a vnitřních orgánů. Nejčastěji jde o asymptomatické postižení plic, klinicky němou infiltraci jater a sleziny, osteolytické změny až fraktury kostí, makro či mikroskopické změny na myokardu (až 33 % při sekci), změny v nervovém systému, indurace až exulcerace v ústní dutině a horním respiračním traktu, rovněž tak i v GIT. Diskrepanci mezi minimálním nálezem v kostní dřeni a rozvinutým postižením kožním lze vysvětlit tím, že mycosis fungoides, jako i jiné CTCL, kostní dřev postihuje sekundárně, nevzniká v ní. Vzhledem ke klíčové roli T-helperů v protinádorové imunitě a rozvratu jejich funkcí u CTCL, vzrůstá riziko vzniku dalších malignit, především plic, prostaty a močového měchýře (1, 12, 21).

V rámci **imunofenotypizace** mycosis fungoides i Sézaryho syndrom vycházejí z T-helperů. Klasickými znaky jsou tedy pan-T znaky (CD2+, CD3+, CD5+), dále CD4+, CD8–, CD25– a HLA DR– (1, 9, 11, 13, 15).

Klasifikace mycosis fungoides. Odráží průběh choroby a je základem pro terapii. Jednou z užitečných je klasifikace Mycosis Fungoides Cooperative Group. Tato se zakládá na klinickém hodnocení kůže a uzlin a na histopatologickém vyšetření uzlin. Klinické stadium I.–III. zahrnuje pacienty bez histologicky prokázané infiltrace uzlin a bez infiltrace viscerálních orgánů. Pacienti v prvních třech stádiích jsou stratifi-



Obr. 1: Pacient D. P., 33 let, Psoriáziformní morfologie mycosis fungoides.

kování dle případného zvětšení těchto uzlin, histologie však musí být negativní. Definice klinického stadia IV. A vyžaduje histologický průkaz infiltrace uzliny kožním T-lymfomem. Pacienti ve stadiu IV. B mají viscerální postižení. Klasifikace tedy rozlišuje lymfadenopatii bez nebo s prokázanou infiltrací lymfomem. Prognosticky významná je plocha postižené kůže. Pokud jde o méně než 10 % celkové plochy kůže, je prognóza nejlepší, nejhorší je u erythrodermií. Průměrná doba přežití od histologického zachycení je 5–10 let (7, 9, 10, 15, 24, 30, 36, 55).

Sézaryho syndrom

Jako Sézaryho syndrom se označuje maligní kožní T-lymfom, projevující se generalizovanou dermatitidou – erythrodermií, většinou exfoliativního typu s intenzivním pruritem. Atypické lymfocyty (Lutzner-Sézaryho buňky) jsou v periferní krvi přítomny v počtech nad 1000/ml. Podle International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) jde o leukemickou variantu CTCL s erythrodermií.

Onemocnění začíná jako dermatitida na akrech, méně často na trupu, rychle se rozvíjí do erythrodermie. Záhy dochází k infiltraci uzlin. Klinický obraz často doprovází facies leontina a palmoplantární hyperkeratózy. Sézaryho syndrom může regredovat v důsledku úspěšné léčby do projevu infiltrativního nebo tumorózního stadia mycosis fungoides.

Diferenciaci diagnosticky je nutno vyloučit erythrodermie z jiných příčin (např. u atopického ekzému, psoriázy, pityriasis rubra pilaris, případně erythrodermie paraneoplastické). Léčebné postupy se většinou shodují s mycosis fungoides (7, 8, 9, 10, 11, 12, 52, 54, 59).

Léčba kožních T-lymfomů

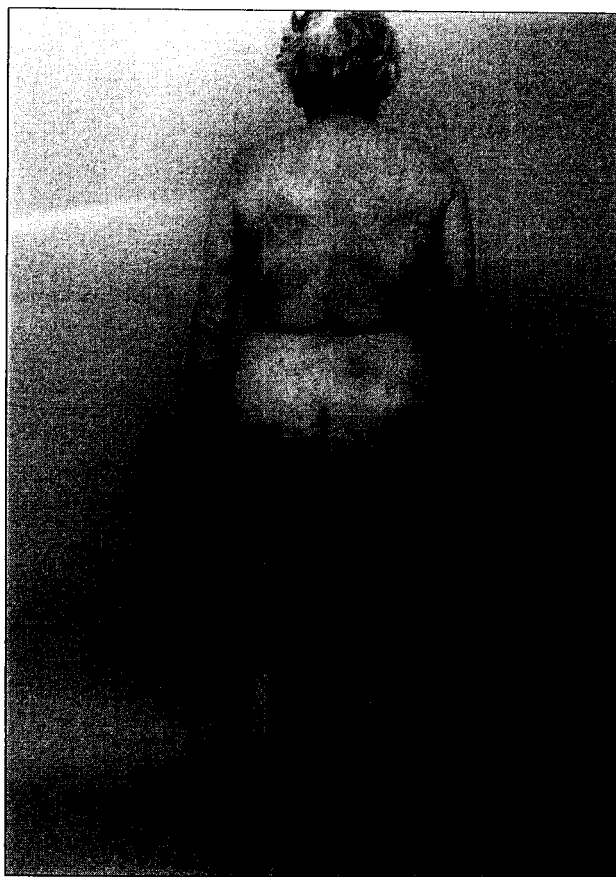
Přehled léčebných postupů lze najít v českých publikacích zejména Adama a Klenera (3, 23). Podrobný přehled publikovaných prací z této oblasti uvádí Zinzani (62) a Diamandidou (9). Pro volbu léčebného postupu je zásadní rozsah nemoci. Při postižení omezeném na kůži, bez histologicky zřejmé infiltrace uzlin, je základem lokální léčba, případně kombinovaná lokální a celková léčba. Při histologicky prokázaném postižení uzlin a viscerálních orgánů je hlavní celková forma léčby, doplněná případně o lokální terapii (1, 8, 10, 12, 54).

Lokální léčba

Projevy nevelkého rozsahu lze úspěšně léčit kortikosteroidními externy, nejlépe ve formě masti. Jejich průnik, tedy i účinek, lze zvýšit aplikací masti pod okluzivní fólii s její fixací na dobu obvykle 8 hodin. V dermatologické praxi je tato léčba běžná. U iniciálních projevů CTCL je nutné volit kortikosteroidní externa nejvyšších tříd účinku (IV. a III. třídy). Po dosažení efektu lze přejít na jejich intermitentní podávání, eventuálně na steroidy nižších tříd (11, 12, 19, 62).



Obr. 2: Pacientka B. A., 77 let, Generalizované projevy mycosis fungoides limitované na kůži – stav před léčbou.



Obr. 3: Pacientka B. A., po 6 týdnech kombinované terapie: PUVA + Prednison.

U pokročilejších projevů jsou dalším stupněm místně aplikovaná cytostatika ve formě mastí či roztoků. Zde dominuje mechloethamin (Mustargen) v masti či roztoku. U Mustargenu se jeho vodný roztok jednoduše připravuje rozpuštěním 10 mg, tedy obsahu jedné ampulky ve 20–50 ml vody. Mastové základy obsahují 2,5 mg Mustargenu v jednom gramu (tedy 0,25 % koncentrace). Schéma aplikace neexistuje. Obvykle se aplikují na povrch ložisek na nejvýše 5 hodin, poté se pacient okoupe. Úspěšnost léčby je značná, 30–60 % remisí v případech jen kožního postižení. V rámci udržovací terapie se intermitentně pokračuje dále. V rámci nežádoucích účinků se lze setkat s toxickou iritativní dermatitidou, hyperpigmentacemi, teleangiektaziemi a zvýšeným rizikem vzniku kožních karcinomů. Byly popsány i reakce alergické (17). Pro lokální terapii lze použít i nitrosoureová cytostatika. Vzhledem k tomu, že se jedná o zcela jiné látky, doporučují se u pacientů s alergií na Mustargen nebo u pacientů na Mustargen nereagujících. Jsou také stabilnější a v našich podmínkách dostupnější (60, 62). Purinová analoga jako Cladribin se v místní terapii zkoušejí, oproti Mustargenu jsou méně toxická a méně kancerogenní (60, 62).

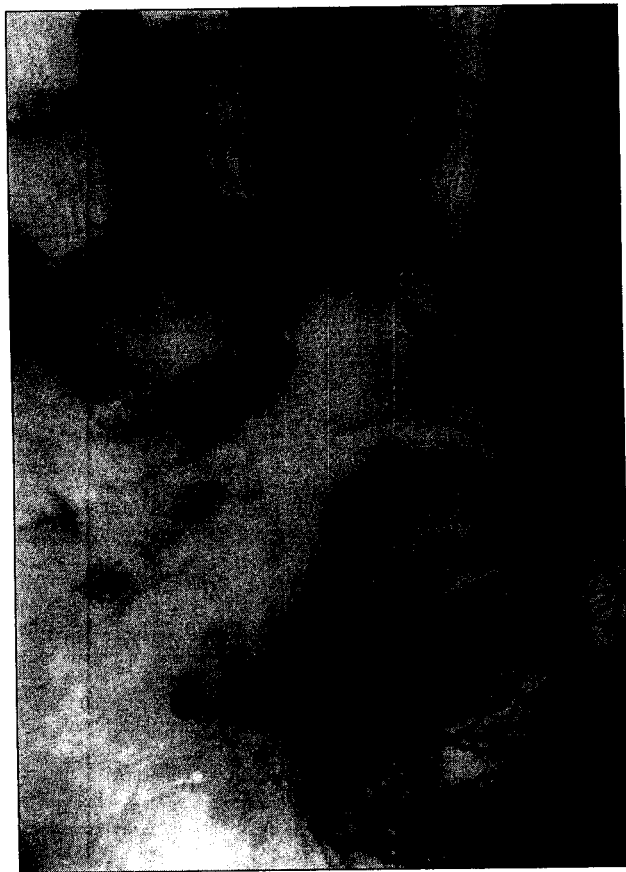
Fototerapie a fotochemoterapie

Bylo prokázáno, že ultrafialová oblast ve spektru sluneční radiace vyvolává apoptózu T-buněk, což může vysvětlit, proč se projevy časného stadia mycosis fungoides většinou objevují v oblastech, jež jsou před slunečním světlem kryty. Na druhé straně se však později v průběhu choroby velkobuněčná transformace u CTCL objevuje na hlavě a krku, tedy na místech, která před sluncem chráněna nejsou. Účinnost UV světla na programovanou buněčnou smrt se tedy patrně snižuje (12). V moderní fototerapii kožních T-lymfomů se využívá různých částí ultrafialového spektra, především však oblast UVB. UVB lze ovlivnit časné fáze kožních T-lymfomů s nevelkým

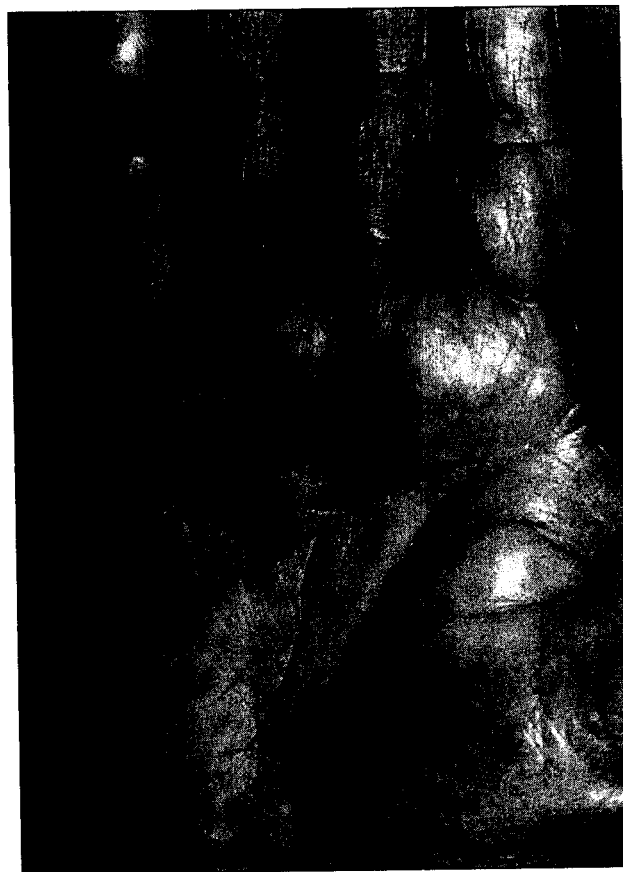
infiltrátem lokalizovaným v horní dermis. Osvědčují se lampy minimalizující zánětlivý doprovod ozáření, především „Selective Ultraviolet Phototerapy“ – metoda SUP s emisí mezi 300–325 nm, případně modernější lampa emitující „narrow band“, tedy emisí mezi 311–313 nm. V případě posledního typu lampy (v Evropě převažuje zdroj Philips TL-01) je cytotoxicita vůči buňkám lymfomu zachována, stejně jako selektivní postižení funkcí Langerhansových buněk. Erytém komplikující léčbu je však minimální (2, 4, 28).

Při velmi omezeném rozsahu T-lymfomu v kůži lze použít i lokální zářiče, např. CUP, „Concentrated Ultraviolet Phototherapy“, stejného vlnového rozsahu jako SUP.

Dalším stupněm světloléčby je **fotochemoterapie**, PUVA, účinná i při rozsáhlejších infiltrátech CTCL. Principem metody je využití fotosenzitizujících účinků psoralenu v místní či celkové aplikaci. V terapii se používají syntetické psoraleny, nejčastěji 8-methoxypsoralen a 4, 5, 8-trimethylpsoralen. Jejich významnou vlastností je schopnost spojovat svými molekulami pyrimidinové části dvoušroubovnice DNA. Při podání samotného psoralenu je tato vazba volnější, není kovalentní a nemá biologický význam. Vlivem energie fotonů UVA vlnových délek mezi 340–370 nm se vazba fixuje jako kovalentní, „fotoadiční“. Důsledkem je ztráta schopnosti replikace. Účinky PUVA metody jsou širší – selektivní cytotoxicita vůči mononukleárním, navození apoptózy T-buněk aj. U PUVA terapie se v současné době nedoporučuje překročit kumulativní dávku 1000 J/cm², získanou v průběhu života, vzhledem k riziku kancerogeneze pro spinocelulární a bazocelulární karcinomy a melanomy. V léčbě CTCL však PUVA dosahuje tak vysokého procenta léčebných odpovědí (až 95 %) s 50–60 % kompetních remisí ve správně indikovaných případech, že je v USA považována za „zlatý standard“ léčby infiltrativních projevů mycosis fungoides (1, 8, 11, 12, 19, 54, 56, 62) (obr. 2, 3).



Obr. 4: Pacientka Po. M., 64 let, *Mycosis fungoides* – rozvíjející se tumorózní změny – stav z konce roku 1995, před léčbou.



Obr. 5: Současný stav u pacientky Po. M., remise od roku 1996, terapie: PUVA + interferon alfa-2b.

U tumorózních infiltrátů již selhává, může zde však být úspěšná v kombinaci s rekombinantními interferony (obr. 4, 5). Osvědčuje se zde také kombinace s retinoidy (rePUVA). Variantou PUVA léčby je **fotoféze** – extrakorporální fotochemoterapie. Princip je stejný jako u PUVA, buňky jsou však po separaci a přidání psoralenu zářeny mimo tělo a navraceny do oběhu. Hlavní indikací fotofézy je Sézaryho syndrom, případně jiné T-lymfomy se signifikantním množstvím Sézaryho buněk v periferní krvi. U těchto stavů významně prodlužuje přežití podle Edelsona a Hollowaye (14, 19). Fotoféza je nyní jedinou léčbou CTCL schválenou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Rozsah léčebných odpovědí je 60–90 % s kompletní odpovědí v 15–25 %. Odpověď může být spojena se zlepšením hypogamaglobulinemie, normalizací poměru CD4 : CD8, snížením hladin solubilního IL-2 receptoru a prodlouženým přežitím.

Fotoféza může být kombinována s malými dávkami interferonů-alfa, methotrexátu, retinoidů a cíleným zářením tumorů. Může také prodloužit remisi po celotělovém záření elektrony. Tyto kombinace nebyly dosud systematicky studovány, takže není známo, která je nejvýhodnější (3, 36, 54).

Radioterapie

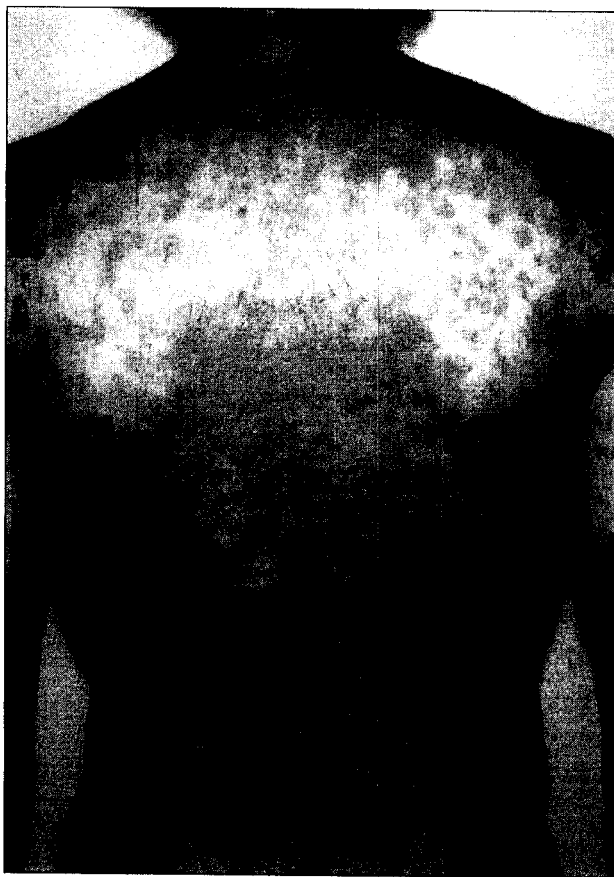
Kožní T-lymfomy jsou velmi radiosenzitivní. Efektivní je ozáření celého těla elektrony s nízkou energií, kdy účinek záření je omezen jen na kůži a podkoží – do hloubky několika milimetrů až jednoho centimetru. Hluběji uložené orgány jsou nežádoucích účinků záření ušetřeny. Ozáření kůže elektrony o nízké energii (elektronovou sprchou) lze v případě potřeby opakovat. V případě, že se v kůži nacházejí silnější tumorózní infiltráty, je pro jejich léčbu vhodnější ortovoltážní záření.

Podávání modifikátorů imunitní odpovědi

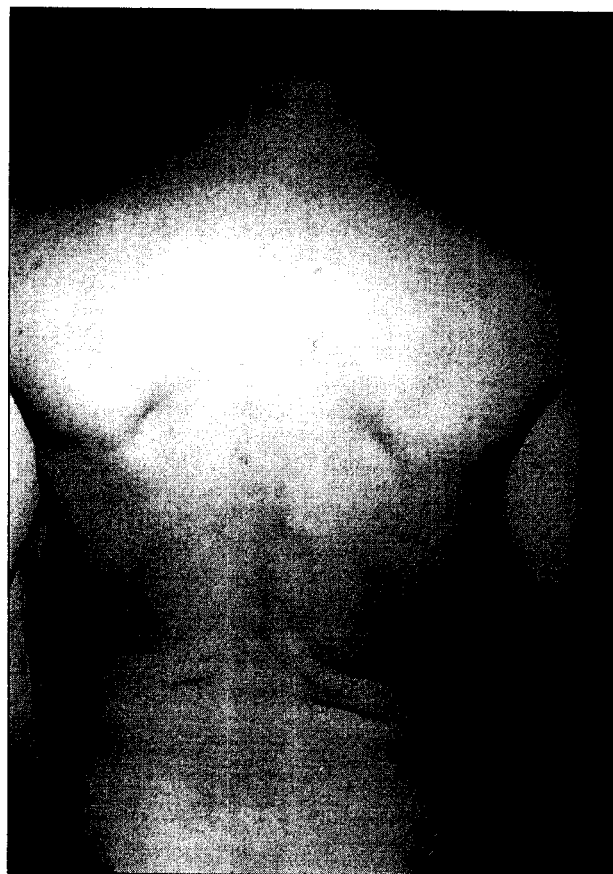
V počátcích onemocnění je účinná i monoterapie retinoidy (19). Možnost jejich kombinace s PUVA – tzv. rePUVA – u rozvíjející se mycosis fungoides byla již zmíněna. U pokročilejších stádií, zvláště s viscerálním postižením, lze kombinovat interferony-alfa s retinoidy (5, 11, 57). Nejpodrobněji informuje Adam a kol. publikací „Interferon-alfa v komplexní léčbě hematologických a onkologických onemocnění – v dílu Maligní lymfomy a monoklonální gamapatie“ (3). Retinoidy účinkují na úrovni receptorů. Retinoid acid receptor (RAR) má svým složením předpoklad ovlivňovat diferenciaci – což je zřejmé v leukemické linii HL-60. Retinoidy indukují metabolické enzymy, které je po určité době podávání inaktivují. U účinku na úrovni RXR receptoru byl rovněž prokázána apoptóza. Monoterapie retinoidy – isotretinoinem, etretinátem i acitretinem se ve výsledcích jeví jako srovnatelná. Léčebná odpověď je v literatuře uváděna mezi 40–100 %, ale obecně je trvání efektu krátké jako většinou i u každé jiné monoterapie (8, 12, 37).

Z různých schémat lze uvést podávání etretinátu (Tigasonu) v dávce 0,8 mg/kg/den po dobu 6 měsíců a interferonu-alfa v dávce 9 mil. IU 3x týdně. Tato léčba navodila 83 % kompletních remisí u pacientů s CTCL, u nichž předcházela spíše lokální než celková chemoterapie (5). Další možností je kombinace isotretinoinu (Roaccutane) v dávce 0,5 mg/kg/den s interferonem-alfa. U pacientů s omezením nemoci na kůži může být do léčebného postupu včleněno ozáření elektrony (obr. 6, 7, 8, 9).

U všech retinoidů pro celkové podání, nejméně u acitretinu (Neotigasonu) jsou nežádoucími projevy suchost kůže a sliznic, difúzní ztráta vlasů, hepatopatie, vzácněji změny na kostech a změny ve spektru sérových lipoproteinů se zvýšením aterogenního indexu a triacylglycerolů.



Obr. 6: Pacient O. Z., 52 let, Mycosis fungoides s přechodem do erythrodermie – stav z ledna 1994.



Obr. 7: Současný stav v rámci dlouhodobé remise u pacienta O. Z., léčba: od počátku kombinace interferonu alfa-2a s etretinátem, později s acitretinem.

Do léčby modifikátory imunitní odpovědi lze snad zahrnout i podání cyklosporinu A, jehož inhibiční účinek na proliferaci je omezen na T-lymfocyty. Klinických zkušeností s cyklosporinem v léčbě kožních lymfomů je málo, většinou mají charakter kazuistik. Pro dokumentaci uvádíme výsledky, které publikoval Knüsl. Popisuje léčbu 12 mg/kg/den (900 mg per os) po dobu 3 týdnů a pak pokračování 500 mg denně po dobu 10 měsíců. Po zahájení léčby se stav na 3 týdny přechodně zhoršil, poté však následovalo výrazné zlepšení (22). Přehled publikovaných zkušeností s cyklosporinem A uvádí Diamandidou (9).

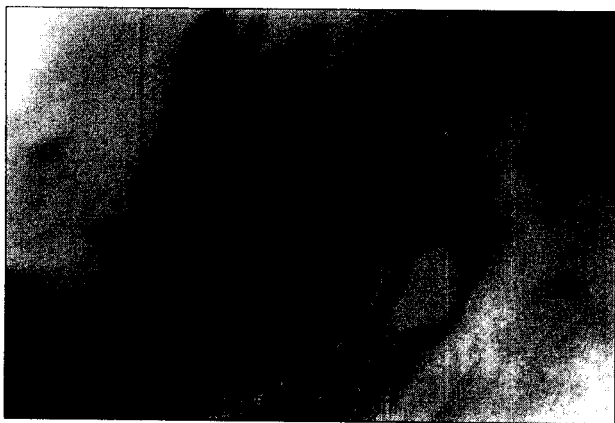
Systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie je indikována jednoznačně u nemocných s prokázanou infiltrací uzlin a viscerálních orgánů, u paci-

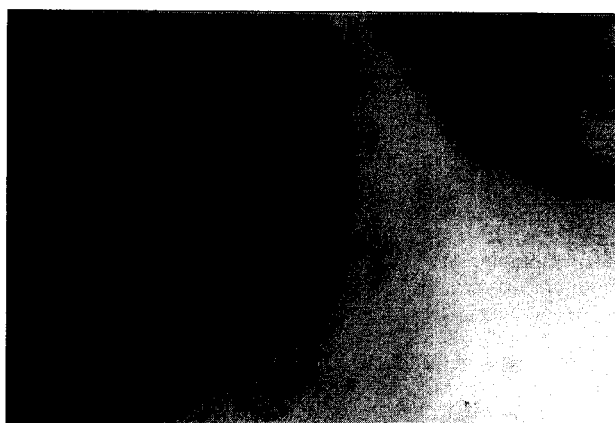
entů s postižením limitovaným na kůži se před jejím nasazením snažíme vyčerpat jiné způsoby terapie.

Pacientům s viscerálním postižením jsou podávány chemoterapeutické kombinace stejného složení jako u B-lymfomů. Složení těchto kombinací lze najít v publikacích prof. Klenera (23). Polychemoterapie dosahuje léčebné odpovědi asi u 50 % případů. Trvání léčebných odpovědí však bývá krátkodobé, méně než 6 měsíců. Klasická chemoterapie tedy nepřinesla pro nemocné s kožními T-lymfomy zásadní prodloužení života (20).

Nadějným novým prostředkem je 2-chlorodeoxyadenosin se svou schopností dlouhodobě snižovat Th-lymfocyty, což při biologické charakteristice CTCL je teoretickým podkladem jeho aplikace v této indikaci.



Obr. 8: Pacientka Pe. M., 78 let, Tumorózní projevy u mycosis fungoides – stav z července 1998 – před léčbou.



Obr. 9: Pacientka Pe. M., současný stav, terapie: PUVA + interferon alfa-2b + acitretin + radioterapie největších tumorů.

Cílem dalšího textu je podat objektivní informaci o účinnosti 2-chlorodeoxyadenosinu u pacientů s kožními T-lymfomy. Prozatím všechny publikované zkušenosti uvádějí výsledky léčby u silně předléčených nemocných, takže nelze žádným způsobem ilustrovat případnou aktivitu tohoto léku u cytostatiky zatím neléčeného pacienta (34, 61).

První zkušenosti s léčbou kožních lymfomů cladribinem vyšly opět ze Scripts Clinic v USA. Jejich klinická studie zahrnovala 15 pacientů, z nichž 8 mělo mycosis fungoides a 7 mělo jiné T-lymfomy (periferní T-lymfom, T- imunoblastický lymfom a jeden T-supresorický lymfom). Cladribin byl podáván v dávce 0,05 až 0,15 mg/kg/den kontinuálními infuzemi po 7 dní. Léčba zmenšila rozsah maligního onemocnění u 7 (47 %) pacientů, kompletní remise bylo dosaženo u 3 (20 %) z nich. Medián trvání léčebné odpovědi celé skupiny byl 5 měsíců. Z 8 pacientů s mycosis fungoides dosáhli léčebné odpovědi u tří. Jeden z nich dokonce splňoval podmínky kompletní remise, která trvala 1,5 měsíce. Z ostatních 7 pacientů, kteří neměli mycosis fungoides, se zlepšili celkem 4 nemocní (2 kompletní a 2 parciální remise).

Mezi pacienty s jinými T-lymfomy než m.f. udávají autoři několik velmi dlouhých remisí. Jeden z pacientů s T-lymfomem setrval v remisi 52 měsíců, další výjimečně dlouhé remise trvaly 38 a 29 měsíců (39). Další zkušenosti publikoval Lee (27). Léčil 20 pacientů s T-lymfomy, kteří měli pokročilou nemoc a kteří již nereagovali na lokální léčbu. Dosáhli 3 (15 %) kompletních a 3 (15 %) parciálních remisí. Průměrná délka remise byla 4 měsíce. O'Brien podával svým 22 pacientům s kožními T-lymfomy 2-chlorodeoxyadenosin 4 mg/m² v kontinuální infuzi po 7 dnů. U 4 (18 %) dosáhl kompletní a u 5 (23 %) parciální remise, u jednoho pacienta s kompletní remisí došlo k relapsu v mediánu 7 měsíců (5–26). Tři pacientů, u nichž výsledkem léčby byla kompletní remise, v ní setrvávají 30, 36 a 54 měsíců od ukončení léčby (31).

Studii, která obsahovala 21 pacientů pouze s dg. mycosis fungoides a Sézaryho syndromu, publikoval Kuzel a Huria (25). Prvním 13 pacientům podávali cladribin 0,1 mg/kg v 7denních infuzích, u dalších 5 dávkou redukovali pro hematologickou toxicitu na 5 dnů. Ústupu nemoci dosáhli u 28 % pacientů. Kompletní remise popsána u 3 (14 %) s mediánem 4,5 měsíce (2,5, 4,5 a 16). U dalších 3 pacientů byl medián délky remise 2 měsíce (26).

Jak shrnout uvedená data? Všechny údaje byly získány od pacientů s předcházející málo úspěšnou léčbou klasickými chemoterapeutickými postupy. Dobře dokumentují, že část pacientů nereagující na klasickou chemoterapii reaguje na podání 2-chlorodeoxyadenosinu a u malého počtu těchto předléčených nemocných je 2-chlorodeoxyadenosin schopen navodit dlouhotrvající remise (25, 23, 27, 31, 32, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 61).

Úspěšnější je léčba jiných forem T-lymfomů než m.f. Výše citovaní autoři doporučují testovat 2-chlorodeoxyadenosin jako chemoterapeutickou léčbu první volby u všech pacientů s T-lymfomy a porovnávat ji s chemoterapií. Dominujícím nežádoucím účinkem ve všech studiích byla myelosuprese, která byla podle většiny autorů výraznější než u nemocných s B-lymfocytárními lymfomy. Je otázkou, zda je to dáno charakterem onemocnění či předchozí léčbou.

Na základě citovaného lze cladribin pro běžnou léčbu doporučit jako lék druhé linie, který má potenciál dosáhnout u některých pacientů léčebné odpovědi i po neúspěchu předchozí klasické chemoterapie. Vzhledem k malé efektivitě klasické chemoterapie u generalizovaných forem kožních T-lymfomů je klinické testování cladribinu i v iniciální terapii velmi důležité.

Transplantační léčba

Zkušenosti s transplantační léčbou u mycosis fungoides je málo. Bigler použil tuto metodu u 6 pacientů s pokročilým one-

mocněním. Kompletní remise dosáhl u 5 nemocných, remise u 3 z nich však byla kratší než 3 měsíce. Dva pacienti byli ještě po roce stále bez známek recidivy nemoci (6).

Výhledy v terapii

Jak by měly být léčeny CTCL? Ideálně cíleným zásahem T-buněčných klonů. Pokud jsou tyto klony stimulovány antigenem, měly bychom je identifikovat a zničit, pokud to jde. Kůži bychom měli ovlivnit takovým způsobem, který by v čase neumožnil klonální expanzi buněk T-lymfomu, volit terapii, která upravuje imbalance v imunitním systému s navozením patřičné antitumorózní odpovědi. Touto cestou zčásti působí již používané modifikátory imunitní odpovědi – rekombinantní interferony a retinoidy. Toto souvisí s nyní diskutovanou *diferenciací Th buněk směrem k Th1 nebo Th2* patogeneze mycosis fungoides a ostatních CTCL. Velmi zjednodušeně: podle vzorce Th1 produkují T-buňky interferon-gama, interleukin 2 (IL-2) a interleukin 12 nebo podle vzorce Th2 produkují cytokiny jiné, IL-4, IL-5 a IL-10. S těmito dvěma cytokinovými profily souvisejí i klinické obrazy na kůži. U psoriázy hraje významnou roli interferon-gama, v celulární imunitě je jen velmi malý podíl Th2 cytokinů. Oproti tomu je atopická dermatitida charakterizována úbytkem interferonu-gama s eozinofilii a nadprodukcí IgE. Časná stadia mycosis fungoides často připomínají psoriázu, neboť pacient produkuje velké množství interferonu-gama charakteristického pro profil Th1. Sézaryho syndrom je klinicky podobný atopické dermatitidě s eozinofilii vycházející z vzorce cytokinů pro produkci Th2 (12, 29). Jedním z nových nadějných prostředků je *BCX-34*, selektivně inhibující kritický enzym pro T-buňky, purin nukleozid fosfatázu (PNP). Probíhá fáze I zkoušek u CTCL – eskalace perorálních dávek. Tato látka není významná pouze pro kožní T-lymfomy, ale také pro psoriázu a jiné kožní choroby mediované T-buňkami. *DAB-IL-2 (ONTAK, denileukin difitox)* je fúzní protein kombinující složku IL-2 vážící se na receptor a difterický toxin.

V případě CTCL mohou být tumorózní buňky na působení fúzních proteinů vysoce senzitivní vzhledem k tomu, že nesou receptory s vysokou afinitou pro IL-2, jejichž hustota na tumorózních buňkách vzrůstá. V roce 1997 byly zveřejněny výsledky fáze III. klinických zkoušek DAB-IL-2, podle kterých je tento preparát efektivní v léčbě stadia II.B s léčebnými odpověďmi u některých pacientů dlouhého trvání (12, 33).

Ve II. a III. fázi zkoušek je v USA *bexarotene (Targretin)*, RXR selektivní retinoid k místní aplikaci ve formě gelu. Biopsie prokázaly, že tato léčba je signifikantně spojena s úbytkem počtu lymfocytů. Bexarotene byl účinný i v případech refrakterních na jinou terapii, efekt přetrvával nejdéle 27 týdnů, 64 % pacientů mělo oploštělá ložiska, u 57 % ustoupil erytém a u 89 % se zlepšil pruritus (12).

Interleukin-12 je rovněž ve fázi zkoušek. Jeho aplikace se v budoucnu předpokládá u pacientů se Sézaryho syndromem u kterého dochází k poklesu produkce tohoto cytokinu monocytů (35). V oblasti fototerapie se v budoucnu snad uplatní fotodynamická fototerapie (16).

Závěr

Z našeho přehledu vyplývá, že dnes již existuje široká škála léčebných možností, které v monoterapii nebo multimodální léčebných režimech umožňují úspěšně zasáhnout ve všech stádiích CTCL. Stále však platí, že kožní T-lymfomy jsou pouze léčitelné, nikoliv vyléčitelné. Je nezbytné použít léčebné postupy vhodné pro danou fázi onemocnění a podle průběhu choroby je měnit a doplňovat. Pro co nejoptimálnější způsob léčby u pokročilých stavů nutná interdisciplinární spolupráce.

Uvedené snímky pocházejí z fotodokumentace nemocných I. de matovenerologické kliniky FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 5

Literatura

1. Abel, E. A., Wood, G. S., Hoppe, R. T.: Mycosis fungoides: Clinical and Histologic Features, Staging, Evaluation and Approach to Treatment. *Ca Cancer J. Clin.* 43, 1993, 2, 93–115.
2. Aberer, W., Stingl, G., Stingl-Gazze, L. A., Wolff, K.: Langerhans cells as stimulator cells in the murine primary epidermal cell-lymphocyte reaction: Alteration by UV-B Irradiation. *J. Invest. Dermatol.* 79, 1982, 2, 129–135.
3. Adam, Z., Vorlíček, J.: Interferon alfa v hematologii a onkologii. 1. díl: Obecně o interferonu alfa, 2. díl: Leukemie a ostatní myeloproliferativní nemoci, 3. díl: Maligní lymfomy a monoklonální gamapatie, 4. díl: Solidní nádory. Schering Plough, USA, Praha 1995, 23, 78, 52, 82.
4. Alora, M. B., Taylor, C. R.: Narrow band (311nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 13, 1997, 3, 82–84.
5. Aviles, A., Guzman, R., Garcia, E. L. et al.: Biological modifiers (tretinoin and interferon alfa-2a) in the treatment of refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biotherapy, Radiopharmaceuticals* 11, 1996, 1, 21–24.
6. Bigler, R. D., Crilley, P., Micaly, B. et al.: Autologous bone marrow transplantation for advanced mycosis fungoides. *Bone marrow transplant.* 7, 1991, 2, 133–137.
7. Burg, G., Dummer, R., Dommann, S. et al.: Pathology of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 961–994.
8. Demierre, M. F., Foss, F. M., Koh, H. K.: Proceedings of the International Consensus Conference on Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) Treatment Recommendations. *Journal of the American Academy of Dermatology* 36, 1994, 3, 1, 460–466.
9. Diamandidou, E., Cohen, P. R., Kurzrock, R.: Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 88, 1996, 7, 2385–2409.
10. Duncan, K. O., Heald, P. W.: T-cell technology in the diagnosis and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Compr. Ther.* 24, 1998, 3, 117–122.
11. Duvic, M., Lemak, N. A., Redman, J. R.: Combined modality treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 34, 1996, 1022–1029.
12. Duvic, M.: Mycosis fungoides and Cutaneous T-cell Lymphoma, Pathogenesis and Treatment: An Overview, Supplement to Skin and Allergy News from 15th Annuale Colloquium on Clinical Dermatology of Dermatology Foundation 1998, 9–11.
13. Edelson, R. L.: Cutaneous T-cell lymphoma: a model for selective immunotherapy. *Cancer J. Sci. Am.* 4, 1998, 2, 62–71.
14. Edelson, R. L., Heald, P., Perez, M.: Photopheresis update. *Prog. Dermatol.* 25, 1991, 3, 1–6.
15. Foss, F. M., Sausville, E. A. et al.: Prognosis and staging of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 1011–1019.
16. Fritsch, C., Goetz, G., Ruzicka, T.: Photodynamic therapy in dermatology. *Arch. Dermat.* 134, 1998, 2, 207–214.
17. Helm, F.: *Cancer Dermatology*. Lea and Febiger, Philadelphia 1979, 501.
18. Hilbrich, D., Ackerman, B.: Mycosis fungoides is common, rarely fatal and diagnosable when lesions area flat. *Dermatopathology: Practical and Conceptual* 3, 1997, 1, 24–37.
19. Holloway, K. B., Flowers, F. P., Ramos-Caro, F. et al.: Therapeutical alternatives in cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 27, 1992, 367–378.
20. Kaye, F. J., Bunn, P. A., Steinberg, M. S. et al.: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 1784–1790.
21. Kerl, H., Volkenandt und Cerroni, L.: Maligne Lymphome der Haut. *Hautartz* 45, 1994, 421–443.
22. Knüßli, C., Büchner, S., Gugat, F. et al.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with cyclosporin-A. Case report and literature review. *Leukemia lymphoma* 4, 1991, 4, 285–293.
23. Klener, P.: Profinádorová chemoterapie. *Galén* 1996, 614.
24. Koh, H. K., Charif, M., Weinstock, M. et al.: Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 943–959.
25. Kuzel, T. M., Hurria, A., Samuelson, E. et al.: Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 87, 1996, 3, 906–911.
26. Kuzel, T. M.: 2-chlorodeoxyadenosine treatment in Sézary syndrome. *Blood* 89, 1997, 4, 1463–1464.
27. Lee, T. C., Kuzel, T., Samuelson, E. et al.: Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 82, 1993, 1, 142A.
28. Milstein, H. J., Vonderheid, E. C., VanScott, E. J., Johnson, W. C.: Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: Preliminary results. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6, 1982, 3, 355–362.
29. Modlin, R. L.: TH1-TH2 paradigm: Insights from leprosy. *J. Invest. Dermatol.* 102, 1994, 828–832.
30. Monterosso, V., Bujan, W., Jaramillo, O. et al.: Subcutaneous tissue involvement by T-cell lymphoma. *Archives Dermatology* 132, 1996, 1345–1350.
31. O'Brien, S., Kantarjian, H., Estey, E. et al.: Lack of effect of 2-chlorodeoxyadenosine therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine therapy. *N. Engl. J. Med.* 330, 1994, 312–322.
32. O'Brien, S., Kurzrock, R., Duvic, M. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine therapy in patients with T-cell lymphoproliferative disorders. *Blood* 84, 1994, 3, 733–738.
33. Olsen, E. A., Duvic, M., Martin, A.: DAB-IL-2 Lymphoma Group. Pivotal phase III trial of DAB 389-IL-2 (ONTAK) for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (abstract). *J. Invest. Dermatol.* 678, 1998, Abstract 1234.
34. Rondelli, L. F.: 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of relapsed / refractory chronic lymphoproliferative disorders. *Eur. J. Haematol.* 58, 1997, 46–50.
35. Rook, A. H., Kubin, M., Fox, F. E., Niu, Z. et al.: The potential therapeutic role of interleukin-12 in cutaneous T-cell lymphoma. *Ann. NY Acad. Sci.* 31, 1996, 795, 310–318.
36. Rook, A. H., Gottlieb, S. L., Wolfe, J. T. et al.: Pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma: implications for the use of recombinant cytokines and photopheresis. *Clin. Exp. Immunol.* 107, 1997, 1, 16–20.
37. Rook, A. H., Yoo, E. K., Grossman, D. J., Kao, D. M. et al.: Use of biological response modifiers in treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Cur. Opin. Oncol.* 10, 1998, 2, 170–174.
38. Saven, A., Carrera, C. J., Carson, D. A. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine: An active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 10, 1992, 371.
39. Saven, A., Carrera, C. J., Carson, D. A. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine: An active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 80, 1992, 3, 587–592.
40. Saven, A., Piro, L. D.: Treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 79, 1992, 5, 1111–1120.
41. Saven, A., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine: A new nucleoside agent effective in the treatment of lymphoid malignancies. *Leukemia Lymphoma* 10, 1993, 43–49.
42. Saven, A., Kawasaki, H., Carrera, C. J. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine dose escalation in nonhematological malignancies. *J. Clin. Oncol.* 11, 1993, 671–678.
43. Saven, A., Lemon, R. H., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine for patients with chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine. *N. Engl. J. Med.* 328, 1993, 11, 813, 818.
44. Saven, A., Piro, L. D.: The newer purine analogs. *Cancer* 72, 1993, 1, 3470–3483.
45. Saven, A., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine a newer purine analogue active in the treatment of indolent lymphoid malignancies. *Ann. Internal. Med.* 120, 1994, 784–791.
46. Saven, A., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine therapy in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. Med. J.* 330, 1994, 1829–1833.
47. Saven, A., Piro, L. D., Lemon, R. H. et al.: Complete hematologic remission in chronic phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine. *Cancer* 73, 1994, 12, 2953–2963.
48. Saven, A.: 2-chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated indolent non-Hodgkins lymphoma. *Blood* 86, 1995, 5, 1710–1716.
49. Saven, A., Emanuele, S., Kosty, M. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine activity in patient with untreated indolent non-Hodgkins lymphoma. *Blood* 86, 1995, 5, 1710–1716.
50. Saven, A.: 2-chlorodeoxyadenosine: A potent antimetabolite with major activity in the treatment of indolent lymphomas. *Hematol. Cell. Ther.* 38, 1996, 93–101.
51. Saven, A., Lee, T., Kosty, M., Piro, L.: Cladribine and mitoxantrone dose escalation in indolent non-Hodgkins lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 14, 1996, 2139–2144.
52. Semrádová, V.: Sézaryho syndrom. *Čs. Derm.* 54, 1979, 215–218.
53. Semrádová, V., Burnogová, L.: Plantární lokalizace pagetoidní retikulózy léčené pomocí PUVA. *Čs. Derm.* 64, 1989, 272.
54. Skarin, A. D., Dorfman, D. M.: Non-Hodgkins Lymphomas: Current Classification and Management. *Ca. Cancer J. Clin.* 47, 1997, 351–372.
55. Smith, N. P.: Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Clin.* 12, 1994, 2, 315–322.
56. Song, P. S.: Photoreactive States of Furocoumarins. In *Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens* 1984, U.S. Department of Health and Human Services, Monograph 66, 15–20.
57. Vašků, V., Lorencová, S., Semrádová, V.: Mycosis fungoides léčená kombinací interferonu alfa 2a a tretinátu. *Čs. Dermatol.* 70, 1995, 2, 87–89.
58. Vonderriech, P.: Subcutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 36, 1997, 2, 285–289.
59. Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W., Berti, E., Cerroni, L., Chimenti, S., Diaz-Perez, J. L., Geerts, M. L., Goos, M., Knobler, R., Ralfkiaer, E., Santucci, M. et al.: EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas Proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 90, 1997, 1, 354–371.
60. Zackheim, H. S., Howard, K. K., Weinstock, M. A. et al.: Assessing of clinical outcomes in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 1021–1029.
61. Zaucha, J. M.: 2-chlorodeoxyadenosine treatment in Sézary syndrome. *Blood* 89, 1997, 4, 1462–1463.
62. Zinzani, P. L., Gherlizoni, F., Zinzani, R. et al.: Mycosis fungoides: A therapeutic review. *Haematologica* 76, 1991, 150–161.

AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ U NEMOCNÝCH S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ

AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF BONE MARROW IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

HÁJEK R., KRAHULCOVÁ E., PENKA M., MAYER J.

II. INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Chronická myeloidní leukémie (CML) je zhoubným nádorovým onemocněním, které dříve nebo později progreduje z relativně benigní chronické fáze do velmi agresivní terminální blastické fáze onemocnění. Interferon alfa (INF), jako neúčinnější lék ze standardně používaných léků první řady, dokáže výrazně prodloužit období chronické fáze. Jediným léčebným postupem s možností kompletního vyléčení nemocných s CML je použití alogenní transplantace kostní dřeně (alo-TKD). Bohužel se pro většinu nemocných nenaleznou vhodní dárce nebo je vylučovacím kritériem věk nebo jiné onemocnění. Autologní TKD (auto-TKD) je v současnosti zkoušenou léčebnou strategií u nemocných s CML. První generace klinických studií prokázala proveditelnost auto-TKD u nemocných s CML. Podle první analýzy studií jsou výsledky auto-TKD oproti standardní léčbě lepší. Vzhledem k vysoké kontaminaci autologního štěpu byla odzkoušena řada metod „in vivo“ a „ex vivo“ čištění autologního štěpu. Přestože v druhé polovině 80. let byla zahájena řada klinických studií, přínos auto-TKD není pro léčbu nemocných s CML stanoven. V současnosti probíhá několik randomizovaných klinických studií srovnávající alo-TKD, auto-TKD a standardní léčbu. Nepřítomnost reakce štěpu proti leukémii je pravděpodobně důvodem čtenějších relapsů po auto-TKD. Stimulace autologního efektu reakce štěpu proti nádoru a kombinace auto-TKD s intenzivní imunoterapií patří mezi perspektivní léčebné možnosti s cílem zlepšit výsledky auto-TKD.

Klíčová slova: CML, autologní transplantace, imunoterapie

Summary: Chronic myelogenous leukemia (CML) is a lethal hematopoietic malignancy, which progresses from a chronic phase to a fatal blast crisis. Although interferon - alpha (INF), the best agent from the first-line conventional therapy, can prolong the chronic phase, this therapy is not curative. Allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) is the only option with curative potential at present. Unfortunately, allo-BMT has its limitations and more than half of patients may not be eligible for allo-BMT. Autologous BMT (auto-BMT), which is tested as a treatment option for patients with CML, is reviewed in this article. The first generation of clinical trials has shown that auto-BMT is a feasible strategy with encouraging results in the first multicentric analysis. A number of „in vivo“ and „ex vivo“ purging techniques were evaluated to reduce high tumor contamination of autologous graft in CML patients. Despite the fact that during the last few years an increasing number of patients suffering from CML have undergone autologous BMT in the world, the exact role of autologous BMT in CML has not yet been established. This question has to be addressed by undergoing the prospective randomized trials which would compare allo-BMT, auto-BMT and standard treatment in patients with CML. Lack of graft-versus tumor effect is one of the possible factors responsible for the higher relapse rate seen after auto-BMT than after allo-BMT. Thus, induction of GVL effect in the autologous setting and combination of auto-BMT with intensive immunotherapy is a promising approach.

Key words: CML, autologous BMT, immunotherapy

Úvod

Chronická myeloidní leukémie (CML) je poruchou hematopoetických kmenových buněk, která dříve nebo později progreduje z relativně benigní chronické fáze do velmi agresivní terminální blastické fáze onemocnění.

Chromosomální translokace t(9;22), označovaná jako pozitivita Philadelphského chromozomu (Ph¹⁺), vede ke tvorbě chimerického genu BCR-ABL a následné syntéze proteinů s tyrosin-kinázovou aktivitou. Tato genetická aberace se vyskytuje téměř u všech nemocných s CML. Je dobře zachytitelná pomocí cytogenetického vyšetření, FISH metody (Fluorescent in situ hybridisation), „Southern blot analysis“ DNA. Možnost kvalitativního a hlavně kvantitativního hodnocení dynamiky choroby a léčebné odpovědi vyšetřením BCR-ABL pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR = polymerase chain reaction) je významným pokrokem. Vyšetření má průkaznou výpočetní hodnotu pro předpověď cytogenetického a hematologického relapsu po alogenní transplantaci kostní dřeně (1). CML se stala modelovým onemocněním pro hodnocení a monitoraci různých léčebných přístupů v klinické praxi. V léčbě nemocných s CML se používá busulfan, hydroxyurea, interferon alfa (INF), interferon v kombinaci s nízkými dáv-

kami ara-C, alogenní transplantace kostní dřeně (alo-TKD), převod T-lymfocytů od dárce alogenního štěpu při relapsu onemocnění. Řada dalších léčebných postupů se intenzivně zkoumá, včetně využití autologní transplantace kostní dřeně (auto-TKD) a modulace reakce štěpu proti leukémii (GVL – „graft versus leukemia efekt“).

Interferon alfa (INF) jako jediný z léků používaných v úvodu léčby dokáže ve vyšším procentu (kolem 10 %) dosáhnout kompletní cytogenetické remise u CML. Nemocní zůstávají přes Ph1 negativitu téměř ve 100 % BCR-ABL pozitivní a pravděpodobnost vyléčení je minimální (2).

Jediným léčebným postupem s možností kompletního vyléčení nemocných s CML je použití alogenní TKD nebo převod alogenních periferních kmenových buněk (PKB) [v textu bude pro oba způsoby použito zkratky alo-TKD] (3). Alo-TKD je proto považována za standardní postup a pokus o vyhledání dárce by měl být proveden u všech indikovaných nemocných. Využití této léčebné metody je limitováno několika faktory (přibližně u 75 % nemocných není nalezen vhodný dárce nebo je alogenní transplantace kontraindikována z jiných důvodů; vlastní provedení alo-TKD je rizikovou procedurou s vyšší mortalitou ve skupině nepřibuzenských dárců) (4, 5). Obecně

je jednoznačně lepších výsledků dosahováno tehdy, je-li alo-TKD provedena časně v chronické fázi onemocnění, u mladších nemocných a u nemocných předléčených hydroxyureou [oproti busulfanu] (4, 6).

Alo-TKD by měla být vždy zvažovanou léčebnou strategií u nově zjištěných nemocných s CML do 55 let. V takovém případě by měl být vyloučen busulfan ze zahajovací léčby. U mladých nemocných s plně shodným sourozencem v HLA systému je transplantace jasně indikována. U starších věkových skupin nebo v případě problematického dárce (neshoda v I antigenu HLA) je první léčebnou variantou použití INF. Pokud nemocný nereaguje po prvních 6 - 12 měsících na léčbu je provedení alo-TKD indikované, protože přes všechna rizika může zásadním způsobem zvrátit prognosticky nepříznivý stav nemoci. Použití nepřibuzenského dárce vyhledaného v registru je vyhrazeno jen mladším jedincům zpravidla do 45 let.

Zkouší se řada experimentálních léčebných postupů. Nejperspektivnější se zdají metody modulující reakci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease - GVHD) po alogenní transplantaci, která má zásadní podíl na vysoké úmrtnosti související s využitím alo-TKD. Reakce GVHD je spojena s reakcí štěpu proti leukémii (graft versus leukemia - GVL). Existuje dostatečné množství vědeckých podkladů pro tvrzení, že CML je nádorovým onemocněním, kde má reakce GVL klíčovou roli v léčbě onemocnění (7). Pravděpodobně má reakce GVL na léčebné odpovědi větší podíl než vysokodávkovaná chemoterapie podaná v rámci transplantačního režimu. Modulace GVHD v optimálním případě znamená potlačení reakce GVHD a udržení efektu GVL. Zdá se, že nejnovější imunologické a imunogenetické manipulace se štěpem nebo přesněji s T-lymfocyty takovou modulaci umožní (8).

Perspektivní mohou být i metody využívající genové technologie k přípravě specifických oligodeoxynukleotidů („antisense oligodeoxynucleotide“) použitelných k cílenému zablokování genu majícího v patofyziologii CML zásadní význam (9). Jejich experimentální klinické zkoušení probíhá.

Z novějších postupů se v klinické praxi výrazněji uplatňují autologní TKD nebo převod PBK (dále v textu jen auto-TKD). Postavení auto-TKD je věnováno toto sdělení shrnující současné výsledky a problematiku auto-TKD i nové postupy manipulace s autologním štěpem.

Současné výsledky autologních transplantací u nemocných s CML

Goldman a spol. v 70. letech ověřili možnost získání autologního štěpu ještě před zahájením léčby ve fázi hyperleukocytózy. Lze říci, že tímto byl zahájen vývoj léčebné strategie začleňující auto-TKD mezi zvažované léčebné postupy u nemocných s CML (10). Körbling a spol. provedli první auto-TKD v roce 1978 u nemocných s CML (11). Přestože v druhé polovině 80-tých let byla zahájena řada klinických studií používající auto-TKD v léčbě CML, není přínos auto-TKD pro nemocné s CML jasný. Do této doby nebyly prezentovány výsledky žádné randomizované studie srovnávající auto-TKD a standardní léčebný postup nebo auto-TKD a alo-TKD. Studie CML IV organizovaná pracovní skupinou CML Medical Research Council (MRC) ve Velké Británii ve spolupráci s Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) v USA srovnává všechny tři léčebné strategie v léčbě CML. Byla zahájena v roce 1995 a první výsledky lze očekávat nejdříve za 5-7 let od jejího zahájení (protokol CML IV MRC). Multicentrická randomizovaná studie CML-Studie IIIA byla v roce 1997 zahájena v Německu. Výsledky doposud publikovaných nerandomizovaných studií naznačují, že časné zařazení auto-TKD bude pravděpodobně přínosem (2, 12-16). V roce 1994 prezentoval Mc Glave první větší analýzu výsledků auto-TKD u více než 200 nemocných z 8 onkologických center. Tak jako při použití alogenního štěpu, bylo dlouhodobé přežití závislé na stádiu onemocnění, ve kterém byla auto-TKD provedena (17). Retrospektivní výsledky stan-

dardní léčby byly horší. V roce 1997 byla data této analýzy aktualizována: přežití ve skupině nemocných v CP je oproti nemocným ve fázi akcelerace nebo blastickém zvratu signifikantně lepší s pravděpodobností 66 % přežití po 4 letech a mortalitou kolem 10 % v prvním roce po provedení auto-TKD. Nižší věk ($p = 0,04$) a kratší interval od stanovení diagnózy do provedení transplantace ($p = 0,08$) byly nezávislé faktory signifikantně zlepšující výsledky léčby. Většina přežívajících nemocných má již známky relapsu onemocnění (18). Zdá se tedy, že přínos autologní transplantace oproti standardní léčbě může být pravděpodobně prokázán. Prodloužení života bude způsobeno především snížením nádorové hmotnosti vysokodávkovanou léčbou a následným zpomalením přirozeného vývoje onemocnění. Ke kompletní eliminaci nádorových buněk, kterou je v některých případech vidět po alo-TKD, pravděpodobně nedojde. Hodnocení léčebného potenciálu této metody by bylo předčasné. Výše uvedená analýza zahrnuje rozličné léčebné postupy včetně manipulace se štěpem. Přínos pro dlouhodobé přežití není zatím prokázán.

Tyto studie byly pilotní a potvrdily, že tato metoda je schůdná pro nemocné s CML a možná bude i léčebnou variantou pro nemocné nemající dárce pro alogenní příbuzenskou TKD. Na druhou stranu testované stimulační režimy nebyly zdaleka optimální, nemocní byli často dlouhodoběji předléčení INF. Tomu odpovídá i vyšší mortalita u některých stimulačních režimů (kolem 5 %) i vlastní peritransplantační mortalita i u nemocných v první CP (až 15 - 20%) a rovněž nekvalitní příhojení zvláště u nemocných, kde bylo použito manipulace se štěpem.

Získání autologního štěpu

Dvě zjištění ovlivnila vývoj taktiky sběru autologního štěpu u nemocných s CML: [1] masivní kontaminace autologního štěpu nádorovými buňkami u nemocných s CML; [2] zjištění, že buňky obsažené ve štěpu se mohou podílet na relapsu onemocnění (19). Výzkumné skupiny proto velmi brzy zaměřily své úsilí na získání „čistého“ autologního štěpu (Ph1 negativní, BCR-ABL neg.). Používá se různých metod „ex vivo“ čištění, metod dlouhodobých, optimální načasování sběru autologního štěpu a zařazení intenzivních chemoterapeutických režimů s cílem minimalizovat množství Ph¹+ buněk při sběru štěpu. Při vývoji nelze opominout i všeobecný přechod od sběru štěpu z kostní dřeně ke sběru PKB z periferní krve po stimulační terapii. Řada experimentálních postupů je ve vývoji. Nejprve byly používány vysoce kontaminované štěpy získané u nově diagnostikovaných nemocných před zahájením léčby standardní metodou aspirace kostní dřeně z lopaty kosti kyčelní. Autologní štěpy nebyly dále upravovány, měly vysoký obsah CFU-GM a příhojení štěpu bylo velmi rychlé (20). Většina nemocných byla po převodu štěpu Ph¹ pozitivní, ale stojí za povšimnutí, že malá část nemocných zůstala po provedení auto-TKD Ph¹ negativní po dobu několika let (21-24). Novější postupy s cílem získat „čistý“ štěp neobsahující Ph¹+ progenitory pomocí tzv. „in vivo“ čištění štěpu pomocí chemoterapie se začaly uplatňovat na konci 80. let. Přehled používaných stimulačních režimů je v tabulce 1. Po krátkodobé vstupní léčbě (hydroxyurea nebo INF) byly použity stimulační vysokodávkované chemoterapeutické postupy. Velmi dobrých výsledků dosáhli Carella a spol., kteří získali u vysokého počtu nemocných čistý štěp, získaný časně (sběr zahájen při vzestupu leukocytů $> 0,8 \times 10^9/l$ a CD34+ nad hranici detekovatelnosti 0,05 % z mononukleárních buněk) po vysokodávkované chemoterapii idarubicin, ara-C a etoposide (ICE) a růstovém faktoru (5 $\mu g/kg$ G-CSF). Lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině nemocných v chronické fázi onemocnění, z nichž u nemocných nepředléčených INF s provedeným sběrem PKB do 1 roku od stanovení diagnózy bylo 64 % štěpů Ph¹ negativních. V blastické fázi bylo Ph¹ negativních 21 % štěpů, ve fázi akcelerace 17 %. Rovněž rozdíly v toleranci režimu ICE nemocnými s CML byly závislé na stavu onemocnění. Poměry pro nehematologickou toxicitu III. a IV. stupně

Tabulka 1: Používané režimy před sběrem periferních kmenových buněk u nemocných s CML

AUTOŘI	REŽIM
Carrela a spol. (12)	ICE nebo mini ICE, G-CSF
Chalmers a spol. (13)	IC (E), G-CSF
Hazel a spol. (64)	IC, G-CSF
Hughes a spol. (31)	Cyklofosfamid, G-CSF
Johnson a spol. (25)	Hydroxyurea (vysokodávkovaná) + G-CSF
Kantarjian a spol. (29)	FAM, dauno-HDAC
Mehta a spol. (27)	Hydroxyurea (vysokodávkovaná)
Reiffers a spol. (33)	G-CSF (samostatně)
Tringali a spol. (28)	Cyklofosfamid

byly pro skupiny v blastické fázi, fázi akcelerace a chronické fázi následující: 63 %, 35 %, 11-28%. Úmrtnost při ICE režimu byla: 13 %, 7 %, 0-4 % (12).

Byly zkoušeny i další stimulační režimy (Cyklofosfamid v dávce 5-7 g/m², vysokodávkovaná hydroxyurea - 6g 2x denně po 7 dnů nebo 3,5 g/m² po dobu 7 dnů s následným podáním 5 mg G-CSF/kg, kombinace daunorubicinu, Ara-C nebo kombinace Ara-C, fludarabinu a mitoxantronu, kombinace cyklofosfamidů s busulfanem, kombinace idarubicinu s Ara-C a mel-falanem 140mg/m²), jejichž výsledky jsou z hlediska čistoty štěpu zpravidla horší než při použití režimu ICE (11, 25-28). Kontaminace periferní krve leukemickými buňkami je menší než kontaminace kostní dřevě (29). Talpaz a spol. našli korelaci mezi mírou kontaminace autologního štěpu Ph¹⁺ buňkami a kontaminací dřevě po provedení auto-TKD (30, 31). Ve snaze zvýšit toleranci stimulačního režimu stejná skupina lékařů hodnotící režim ICE srovnala tento stimulační režim s chemoterapií mini-ICE, ve kterém je podání cytostatik jen 3 dny (ICE - 5 dnů). Stručně lze shrnout, že tolerance nového režimu byla výborná. Ve chronické fázi CML do 1 roku od zahájení léčby onemocnění nebylo u 14 nemocných zaznamenáno úmrtí ani vážná nehematologická toxicita. Čistý štěp (Ph¹ neg.) byl získán u 60% nemocných nepředléčených INF, u 40% nemocných předléčených INF do 1 roku, podobně jako u režimu ICE (32). Reiffers a spol. úspěšně použili samostatného G-CSF pro sběr dostatečného štěpu u nemocných reagujících na INF (33). Použití režimu mini-ICE nebo ICE by mělo být upřednostněno u nemocných v pozdní chronické fázi onemocnění nebo fázi akcelerace onemocnění, kdy dosahují statisticky signifikantně lepší léčebné odpovědi (69% versus 13% velkých léčebných odpovědí) než režimy obsahující jen Ara-C a antracyklin typu 2+5 nebo 3 + 7 (34). Novější studie již zařazují sběr PKB časně po zjištění diagnózy, což se odráží ve velmi dobré toleranci režimu nemocnými a získání kvalitního štěpu u více než 90% nemocných s nízkým stupněm kontaminace štěpu nádorovými buňkami (31). Jiným postupem je zařazení intenzivní indukční léčby středně dávkovanou chemoterapií s cílem odebrat štěp po maximálním snížení Ph¹⁺ buněk v kostní dřevě. Z 18 nemocných bylo 50% nemocných po provedení auto-TKD Ph¹ negativních. Použití INF výrazně neovlivnilo přijetí štěpu, i když nemocní byli léčeni 6 měsíců kombinací INF + HU krátce před odběrem autologního štěpu. (16).

Je pravděpodobné, že Ph¹ negativní progenitorové buňky mají větší proliferativní kapacitu a vyplavují se do periferního oběhu dříve než buňky myeloidní řady Ph¹⁺. Správně zvolená strategie léčby nových nemocných s CML indikovaných k auto-TKD může znamenat efektivní a bezpečné „in vivo“ čištění autologního štěpu. Taková strategie bude zahrnovat optimální kombinaci indukční léčby, stimulačního režimu a správného načasování sběru štěpu. Na základě dosud publikovaných výsledků lze shrnout, že se jednoznačně jeví výhodné sesbírat štěp co nejdříve po stanovení diagnózy. Pro nemocného je postup bezpečnější a pravděpodobnost získání kvalitního štěpu větší. Optimální stimulační režim nebyl definován a lze

dokonce uvažovat o tom, zda je stimulace pomocí chemoterapie potřeba. Nejčastěji používané režimy v probíhajících studiích jsou mini-ICE, idarubicin a Ara-C, vysokodávkovaná hydroxyurea, ale i vysokodávkovaný cyklofosfamid, vždy s použitím růstového faktoru. Hledisko bezpečnosti procedury zde má důležitou roli.

„Ex vivo“ čištění štěpu

Cíl manipulací se štěpem „ex vivo“ je stejný jako u „in vivo“ metod čištění: Získání maximálně čistého štěpu při udržení dostatečné kvality štěpu pro časně a kvalitní přijetí transplantátu. Používá se několik rozdílných metod [1] negativní selekce (snížení počtu nádorových buněk ve štěpu) a [2] metod pozitivní selekce (výběr nenádorových PKB ze štěpu).

Z metod používající negativní selekci byla ojedinele použita kultivace s deriváty cyklofosfamidů (35, 36), kultivace s interferonem γ (13), krátkodobá kultivace s IL-2 (37) nebo kultivace PKB rezistentních na 5-fluorouracil s cytokiny (38). Patří sem i metody genové technologie používající c-myc nebo bcr-abl specifické oligodeoxynukleotidy (9, 39).

Neexistuje žádná randomizovaná studie prokazující přínos takového postupu pro zlepšení výsledků. Výše zmíněná analýza výsledků autologních transplantací zahrnujících i 21 upravených štěpů „ex vivo“ neprokázala žádnou jejich výhodu (17). Naopak v řadě případů zřejmě došlo k ovlivnění hematopoetických progenitorových zdravých buněk, na což lze usuzovat z vyšší četnosti selhání přijetí štěpu a výrazně prodloužené doby do přijetí štěpu (14, 18, 40).

Rozvoj metod pozitivní selekce byl limitován skutečností, že zdravé progenitorové kmenové buňky i progenitorové buňky CML jsou CD34 pozitivní. Několik studií prokázalo rozdílnost v expresi antigenu HLA-DR, což umožňuje rozlišení zdravých primitivních kmenových buněk (CD34+, HLA-DR-) a BCR-ABL pozitivních primitivních kmenových buněk (CD34+, HLA-DR+) u nemocných s CML (41). Mezi metody s pozitivní selekcí lze zařadit i využití dlouhodobých kultivací autologního štěpu nemocných s CML, kdy dochází přednostně k přežití Ph negativních progenitorů myeloidní řady, (40, 42). Výčet technik je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2: Zkoumané možnosti „in vitro“ čištění autologního štěpu od nádorových buněk u nemocných s CML

KULTIVACE S:

- cytotoxické látky (mafosfamid, 4-hydroxyperoxyklofosfamid)
- cytokiny (interleukin 2, interferon γ)
- „antisense“ oligonukleotidy
- monoklonální protilátky

POZITIVNÍ SELEKCE hematopoetických progenitorových buněk s imunofenotypem CD34+, DR-

DLOUHODOBÉ KULTIVACE v tkáňových kulturách podle Dextera

Vysokodávkovaná chemoterapie používaná při autologních transplantacích u nemocných s CML

Jde o nejméně zkoumanou oblast v rámci vývoje autologních transplantacích režimů pro nemocné s CML. Alogenní transplantace se u nemocných s CML provádějí poměrně dlouho. Myeloablativní režimy jsou ve vztahu k diagnóze CML klinicky dlouho používané, s poměrně vyváženým vztahem dobré účinnosti a únosné toxicity. Používané přípravné režimy vysokodávkované chemoterapie jsou tedy u auto-TKD podobné nebo stejné jako u alo-TKD (43). Srovnání režimu busulfan-cyklofosfamid (Bu-Cy) versus celotělové ozáření-cyklofosfamid u alogenních transplantací přineslo velmi podobné výsledky i toleranci (44). Režim Bu-Cy v různých dávkových modifikacích patřil v první generaci protokolů u autologních transplantací asi k nejčastěji používaným režimům. Obecně se dává přednost režimům bez celotělového ozáření. V novějších studiích je dávána přednost méně toxickým režimům (např. mono-

terapie vysokodávkovaným busulfanem 16 mg/kg) s cílem minimalizovat peritransplantační mortalitu, která by vzhledem k charakteru nemoci mohla ohrozit výsledný přínos léčby pro dlouhodobé přežití. Pro nemocné ve fázi akcelerace je toxicita léčby výrazně vyšší. Vhodně zvolený střednědávkovaný režim (busulfan 8 mg/kg) s krátkodobou leukopenií pod $0,5 \times 10^9/l$ a nevýraznou nehematologickou toxicitou má poměrně dobrou účinnost a zdá se být dobrou alternativou pro výrazně předléčené nemocné ve fázi akcelerace onemocnění (45).

Co lze očekávat od klinických protokolů 90. let

Devadesátá léta jsou érou autologních transplantací. Na základě dostupných dat lze předpokládat, že autologní transplantace bude přínosem i pro určitou skupinu nemocných s CML. Tento předpoklad by měly potvrdit probíhající studie. O jakou skupinu nemocných s CML pravděpodobně půjde? Takovou skupinou nemocných by mohli být nemocní v časně chronické fázi onemocnění, u kterých bude zařazení optimálního stimulačního a myeloablativního režimu dobře tolerováno, bude získán kvalitní štěp a jeho přihojení bude bezpečné. Vzhledem k tomu, že až 70 % nemocných reaguje velmi dobře na léčbu interferonem, která je bezpečná a zajišťuje zpravidla přežití delší než 5 let, bude mít auto-TKD přednost jen v takovém případě, kdy bude peritransplantační mortalita minimální. Tuto kvalitu transplantační protokoly první generace zpravidla nesplňovaly. Takové ambice mají některé nové protokoly 90-tých let, které zařazují auto-TKD časně u nemocných nedostatečně reagujících na léčbu INF. Používají méně toxické stimulační režimy typu mini-ICE a dobře tolerované myeloablativní režimy s následnou udržovací léčbou INF. Výsledky klinických studií by měly, vedle řady jiných otázek, dát odpověď na 2 základní otázky: [1] je zařazení auto-TKD přínosem pro nemocné nereagující na INF?; [2] je zařazení auto-TKD jako metody první volby přínosem pro nemocné s CML oproti INF? Je rovněž možné, že bude znovu otevřena otázka zatím téměř nezpochybnitelné role alogenní transplantace u nemocných s CML. Současné retrospektivní analýzy porovnávající alogenní transplantaci oproti standardní léčbě (hydroxyurea, INF) prokazují jednoznačný přínos alogenní transplantace pro nemocné až po sedmém roku od provedení transplantace (46). Důvodem je časná, ale i pozdní úmrtnost ve skupině nemocných podstupujících alogenní transplantaci. Nové kombinované režimy, zvláště INF + Ara-C (47) a jiné perspektivní léky (například homoharringtonin ST1571), mohou výrazně zlepšit současné výsledky standardní léčby nemocných s CML. Jejich kombinace s autologní transplantací mohou pro velké skupiny nemocných přinést dlouhodobé přežití při zachování vysoké kvality života, třebaže vyléčitelnost onemocnění zůstane minimální. Na druhou stranu pokroky v alogenním přístupu vedoucí ke snížení mortality (5, 6) a zlepšení kvality života mohou při jasně prokázaném kurativním účinku favorizovat nadále alogenní přístup. Zvláštní výzvou pro výzkumníky je nalezení léčebné strategie, která by dlouhodobě zvrátila akceleraci a blastickou fázi onemocnění zpět do chronické fáze. Současné léčebné strategie dosahují dobrých výsledků jen tehdy, jsou-li uplatněny časně, nejlépe do jednoho roku od vzniku onemocnění.

Tabulka 3: Preklinické výsledky aktivace autologního štěpu kostní dřeně pomocí IL-2 u nemocných s CML

Medián (n = 5)	L.y+Mo/kg (x 10 ⁸)	CD34+/kg (x 10 ⁶)	CFU-GM/kg (x 10 ⁴)	Vitalita buněk
Den 0 (rozptyl)	0,24 (0,18 - 0,42)	1,57 (0,66 - 8,91)	3,12 (0,37 - 54,27)	83 % (80 - 95)
Den 1 (rozptyl)	0,24 (0,10 - 0,27)	1,29 (0,23 - 2,441)	1,60 (0,15 - 12,37)	96 % (95 - 98)
Návratnost	103,9 %	82,5 %	51,3 %	-

p = p < 0,05, L.y = lymfocyty, Mo = monocyty

Role imunoterapie

Vzhledem k současným znalostem o výrazné léčebné síle alogenního efektu GVL u nemocných s CML nelze předpokládat, že by mohla mít auto-TKD podobně kurativní účinek jako alo-TKD. Je téměř jisté, že vysokodávkovaná chemoterapie není schopna kompletně eradikovat nádorové hematopoetické kmenové buňky. Auto-TKD však může vytvořit dobrou startovací pozici pro zesílení léčebného efektu imunoterapie tím, že uvádí chorobu do stavu minimální zbytkové choroby. Tato situace se dnes obecně považuje za stav, při kterém může mít nemocný podstupující autologní transplantaci největší užitek z imunoterapie vzhledem k limitované schopnosti imunitního systému eradikovat nádor. Nepřímým důkazem je pozorování obnovy citlivosti CML na INF po provedení auto-TKD a zpravidla nutné použití nižší dávky INF po auto-TKD než při zahájení léčby (18). Alogenní efekt GVL má dnes v léčbě relabujících nemocných s CML po alogenní transplantaci významné místo. Problematika GVHD a GVL je velmi složitá a není cílem tohoto sdělení. Zájemce odkazujeme na souhrnné práce citované v literatuře (7, 48). Zde stručně uvádíme současný stav této problematiky v rámci experimentálního autologního přístupu, při kterém se významně snaží vyvolat autologní GVL s využitím imunokompetentních buněk štěpu nebo organismu.

Stimulace autologní GVHD, respektive autologního GVL, je dnes ověřenou skutečností na zvířecích modelech i v klinických studiích. Autologní efekt GVHD jde vyvolat cyklosporinem (49), IL-2 (50), aktivací LAK buněk pomocí IL-2 (51), převodem autologního štěpu kultivovaného s cytokiny (52). Klinické studie probíhají. Přínos takového postupu není zatím v klinické praxi jasně prokázán. Je prokázána cytotoxická aktivita aktivovaných NK buněk u CML. Nejvyšší u buněk nesoucí povrchové znaky CD3- CD56+ (53). Důležitým zjištěním je fakt, že buňky nesoucí znak CD56+ jsou BCR-ABL negativní (53). O specifických T lymfocytech schopných cíleně ničit buňky CML mechanismem omezeným na HLA komplex jsou rozporuplné informace (54). Zdá se, že také T lymfocyty mohou existovat a nesou znaky jak CD4 tak CD8 pozitivitu. Byla prokázána specifická aktivita T lymfocytů proti proteinu p210. Použití aktivovaných autologních T lymfocytů proto může mít své opodstatnění (55). Jedním z cílů je naučit imunitní systém znovu poznávat nádorové buňky v těle. Peptidy připravené z povrchu leukemických buněk mohou sloužit jako specifické antigeny pro stimulaci specifické protinádorové T-buněčné léčebné odpovědi (56).

Interferon alfa je vysoce účinným lékem a v udržovací léčbě bude mít pravděpodobně klíčové postavení. Jeho použitím v relapsu onemocnění lze dosáhnout kompletní cytogenetické remise po alo-TKD (57) i auto-TKD (40). V této době běží klinické studie s INF nebo s INF a IL-2 jako udržovací léčbou u CML po provedení auto-TKD, studie zkoušející vyvolat autologní GVHD pomocí aktivovaných LAK a NK buněk získaných z periferní krve (58-60). Z jiných imunoaktivních preparátů se testuje Linomide (61).

V rámci řešení grantového úkolu zahájilo naše pracoviště v roce 1998 studii s klinickým využitím autologního štěpu aktivovaného pomocí IL-2 u nemocných s CML s okamžitou krátkodobou jednoměsíční imunoterapií pomocí GM-CSF a IL-2 a následnou udržovací léčbou INF. Výsledky preklinických testů zaměřených na bezpečnost vlastní aktivace štěpu a určení množství vstupních buněk (hodnocení CFU-GM a CD34+ buněk) ve štěpu nezbytných k bezpečné ex vivo manipulaci byly provedeny na záložních štěpech nemocných, kteří v minulosti úspěšně podstoupili alogenní transplantaci. Výsledky jsou v tabulce č. 3. Pozorovali jsme nesignifikantní pokles CD34+ buněk a CFU-GM. Vitalita buněk vzrostla po 24hodinové kultivaci z původních 83 % na 96 %. Výsledky byly srovnatelné jak v pokusech s IL-2, tak v pokusech kontrolních (data nejsou prezentována). Jednalo se o vstupní bezpečnostní experimenty, které měly potvrdit, že krátkodobou manipulací a kultiva-

cí IL-2 se štěpem u nemocných s CML nedochází k negativnímu ovlivnění kvality štěpu. Z proběhlých experimentů lze uzavřít, že v případě sběru dostatečného štěpu bude krátkodobá kultivace s IL-2 možná a pro nemocného bezpečná pokud nepůjde o nemocné výrazně předléčené, kde sběr štěpu PKB může být nedostatečný pro následné bezpečné přihojení štěpu (62).

Význam čistoty štěpu

Kontaminace štěpu u nemocných s CML kolísá podle použitého protokolu, sběru a především stavu onemocnění od 0% do 100 %, přičemž soudobé postupy „in vivo“ čištění dosahují až u 60 % časně odebraných štěpů nemocným v chronické fázi CML Ph1 negativitu (32). Bylo pozorováno, že čistota štěpu ovlivňuje procentuální zastoupení Ph+ a Ph- buněk v kostní dřeni po provedení auto-TKD (30). Vliv na udržení remise onemocnění zatím není znám.

Výše zmíněné metody „in vivo“ a „ex vivo“ čištění štěpu zpravidla nedokáží kompletně eradikovat nádorové buňky ze štěpu. Navíc především použitím metod „ex vivo“ manipulací se štěpem vedlo k vyššímu počtu selhání štěpu a nebo prodloužení přihojení štěpu, což svědčí o poškození pluripotentních kmenových krvetvorných buněk při vlastním procesu (viz „ex vivo“ čištění štěpu). Jsou vyvíjeny nové metody, jak překonat tyto limity metod současných. Izolace Ph1 negativních pluripotentních kmenových krvetvorných buněk z malého objemu krve (200 - 400 ml) u nemocných s CML a jejich následná expanse v „ex vivo“ kulturách se díky rychlému rozvoji

v této oblasti stává klinicky použitelnou metodou (63). Lze očekávat, že možnost kultivace a expanse pluripotentních kmenových krvetvorných buněk v krátké budoucnosti zásadním způsobem ovlivní sběr autologního štěpu i jeho čistotu, a to nejen u nemocných s CML.

Závěr

Chronickou myeloidní leukémií je možno vyléčit dle současných poznatků jen alogenní TKD. Autologní TKD se zdá velmi perspektivní alternativou léčby pro nemocné, kteří nemohou být alogenně transplantováni. Přínos takového postupu pro nemocné s CML musí potvrdit randomizované studie. Zatím není přesně ujasněn optimální stimulační režim a sběr kvalitního štěpu je více obtížným než u jiných nádorů. Rovněž kontaminace štěpu leukemickými buňkami je vyšší než u jiných nádorů. Klinické studie druhé generace s auto-TKD u nemocných s CML zařazují auto-TKD do léčebné strategie časně. Největším přínosem takové strategie bude nepochybně zvýšení bezpečnosti vlastní procedury. Z experimentálních postupů může být perspektivní vyvolání reakce GVL v podmínkách autologní transplantace a použití intenzivnější imunoterapie v rámci udržovací léčby. Rovněž pomnožení nenádorových kmenových krvetvorných buněk v tkáňových expansech na dostatečné množství pro rychlé a dlouhodobé přihojení je intenzivně zkoumanou metodou, jejíž zavedení do praxe výrazně ovlivní sběr i čistotu štěpu.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR 4710-2 a 4253-2

Literatura

1. Miyamura, K., Barrett, A.J., Kodera, Y., Saito, H.: Minimal residual disease for bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia and implications for graft-versus-leukemia effect: a review of recent results. *Bone Marrow Transplant.* 14, 1994, s. 201 - 209.
2. Kantarjian H.M., O'Brien S., Anderlini P and Talpaz M.: Treatment of chronic myelogenous leukemia: Current status and investigational options. *Blood* 1996, 87, s. 3069 - 3082.
3. Mughal T.I., Goldman J.M.: Chronic myeloid leukaemia: A therapeutic challenge. *Ann Oncol.* 1995, 6, s. 637 - 644.
4. Hansen, J. A., Gooley, T. A., Martin, P. J., Appelbaum, F. et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Engl J Med.* 1998, 338, s. 962 - 974.
5. Lamparelli, T., van Lint, M. T., Gualandi, F., Occhini, D. et al.: Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia (CML) from unrelated donors and sibling donors: Single center experience. *Bone Marrow Transplant* 1997, 20, s. 1057-1064.
6. Horowitz, M. M., Rowlings, P. A., Passweg, J. R. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International bone marrow transplant registry. *Bone Marrow Transplantation*, 17, 1996, 3, s. 5 - 6.
7. Cullis, J. O., Barrett, A. J., Goldman, J. M.: Graft vs. leukaemia reactions in chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer*, 28A, 1992, 12, s. 2069-2074.
8. Munshi N. C., Govindarajan R., Drake R. et al.: Thymidine Kinase (TK) gene-transduced human lymphocytes can be highly purified, remain fully functional, and are killed efficiently with ganciclovir. *Blood*, 1997, 89, 4, s. 1334 - 1340.
9. Gewirtz, A. M.: Treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) with c-myc antisense oligodeoxynucleotides. *Molecular Diagnosis and Hematology*, 1994, 57, ddd
10. Goldman, J. M., Thang, K. H., Park, D. S. et al.: Collection, cryopreservation and subsequent viability of haemopoietic stem cells intended for treatment of chronic granulocytic leukemia in blast cell transformation. *Br. J. Haematol.* 40, 1978, s. 185-195.
11. Körbling, M., Burke, P., Braine, H. et al.: Successful engraftment of blood-derived normal hematopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exper Hematol.* 9, 1981, s. 684 - 690.
12. Carella, A. M., Chimiri, F., Podesta, M. et al.: High-dose chemo- radiotherapy followed by autologous Philadelphia chromosome - negative blood progenitor cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 17, 1996, s. 201-205.
13. Chalmers E. A., Franklin I. M., Kelsey S. M. et al.: Treatment of chronic myeloid leukaemia in first chronic phase with idarubicin and cytarabine: mobilization of Philadelphia-negative peripheral blood stem cells. *Br. J. Haematol.*, 1997, 96, s. 627 - 634.
14. McGlave P., Miller J., Miller W. et al.: Autologous marrow transplant therapy for CML using marrow treated ex vivo with human recombinant interferon gamma. *Blood* 84, 537, 1994 (abstr. suppl. 1).
15. Reiffers J., Goldman J., Meloni G. et al.: Autologous stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: A retrospective analysis of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 14, s. 407 - 415.
16. Simonsson, B., Oberg, G., Killander, A. et al.: Intensive treatment in order to minimize the Ph-positive clone in chronic myelogenous leukemia. *Stem Cells*, 11, 1993, 3, s. 73-76.
17. McGlave, P. B., De Fabritius, A. et al.: Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: Results from eight transplant groups. *The Lancet*, 1994, 343, s. 1486 - 1488.
18. Bhatia R., Verfaillie C. M., Miller J. S. and McGlave P. B.: Autologous transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1997, 89, 8, s. 2623- 2634.
19. Deisseroth A.B., Zhifei Zu, Claxton D. et al.: Genetic marking shows that Ph positive cells present in autologous transplant of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML. *Blood* 1994, 83, s. 3068 - 3076.
20. Reiffers, J., Mahon, F. X., Boiron, J. M. et al.: Autografting in chronic myeloid leukemia: an overview. *Leukemia*, 10, 1996, s. 385 - 388.
21. Brito-Babapulle, F., Bowcock, S.J., Marcus, R.E. et al.: Autografting for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: peripheral blood stem cells may have finite capacity for maintaining haemopoiesis. *Brit J Haematol.* 1989, 73, s. 76 - 81.
22. Haines, M. E., Goldman, J. M., Worsley, A. M. et al.: Chemotherapy and autografting for patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation: probable prolongation of life for some patients. *Brit J Haematol.* 58, 1984, s. 711-722.
23. Hoyle, Ch., Gray, R., Goldman, J.: Autografting for patients with CML in chronic phase: an update. *Brit J Haematol.* 86, 1994, s. 76-81.
24. Reiffers, J., Cahn, J. Y., Montastruc, M. et al.: Peripheral blood stem cell transplantation followed by recombinant alpha-Interferon for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: preliminary results. *Stem Cells*, 11, 1993, 3, s. 23-24.
25. Johnson R. J., Owen R. G., Child J. A. et al.: Mobilization of Philadelphia-negative peripheral blood mononuclear cells in chronic myeloid leukaemia using hydroxyurea and G-CSF (filgrastim). *Brit J Haematol.* 1996, 93, s. 863 - 868.
26. Krahl, R., Pönisch, W., Kubel, M. et al.: Peripheral stem-cell mobilization and autografting in patients with chronic myelogenous leukemia (CML): the Leipzig experience. *Blood*, 88, 1996, 10, s. 2304-2306.
27. Mehta, J., Powles, R., Singhal, S. et al.: High-dose Hydroxyurea and G-

- CSF to collect Philadelphia - negative cells in chronic myeloid leukemia: preliminary results. *Leukemia and Lymphoma*, 23, 1996, s. 107-111.
28. Tringali S., Santoro A., Scimi R. et al.: High-dose cyclophosphamide for mobilization of circulating stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Eur. J. Haematol.*, 1994, 53, s. 1-7.
 29. Kantarjian, H. M., Talpaz, M., Hester, J. et al.: Collection of peripheral-blood diploid cells from chronic myelogenous leukemia patients early in the recovery phase from myelosuppression induced by intensive-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 13, 1995, 3, s.553-559.
 30. Talpaz M., Kantarjian H., Liang J. et al.: Percentage of Philadelphia chromosome (Ph) - negative and Ph positive cells found after autologous transplantation for chronic myelogenous leukemia depends on percentage of diploid cell induced by conventional-dose chemotherapy before collection of autologous cells. *Blood* 1995, 85, s. 3257 - 3264.
 31. Hughes T. P., Grigg A., Szer J. et al.: Mobilization of predominantly Philadelphia chromosome-negative blood progenitors using cyclophosphamide and rHU-CSF in early chronic-phase chronic myeloid leukemia: correlation with Sokal prognostic index and haematological control. *Br. J. Haematol.* 1997, 96, s. 635-640.
 32. Carella, A. M., Podesta, M., Lerma, E. et al.: Mobilization/transplantation of Ph1 - negative blood progenitor cells in chronic myelogenous leukemia. *Ann Oncol.* 7, 1996, 2, s.19-22.
 33. Reiffers, J., Taylor, K., Gluckman, E., et al.: Ph-negative blood progenitor cells can be successfully collected with lenograstin in patients with chronic myeloid leukemia good responders to alpha-interferon. *Bone Marrow Transplantation* 1996, 17 (Suppl 1), s. 46 (abstr.).
 34. Fischer, T., Neubauer A., Mohm J. et al.: Chemotherapy-induced mobilization of karyotypically normal PBSC for autografting in CML. *Bone Marrow Transplant.* 1998, 21, s. 1029-1036.
 35. Boiron, J. M., Cahn, J. Y., Carlo-Stella, C. et al.: Autologous stem cell transplantation (ASCT) for patients with chronic myeloid leukemia (CML) in first chronic phase (CP1) not responding to alpha-Interferon (INF). *Blood*, 88, 1996, 10, Suppl. 1, s. 491 (abstr. 492).
 36. Degliantoni G., Mangoni N., Rizzoli V.: In vitro restoration of polyclonal hematopoiesis in a chronic myelogenous leukemia after in vivo treatment with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Blood* 1985, 65, s. 753.
 37. Verma U. N., Bagg A., Brown E. and Mazumder A.: Interleukin 2 activation of human bone marrow in long-term cultures: an effective strategy for purging and generation of anti-tumor cytotoxic effectors. *Bone Marrow Transplant* 1994, 13, 115 - 123.
 38. Jazwiec, B., Mahon, F. X., Pigneux, A. et al.: 5-fluorouracil resistant CD 34+ cell population from peripheral blood of CML patients contains BCR-ABL negative progenitors cells. *Exp. Haematol.*, 1996, 23, 14, s. 1509-1514.
 39. De Fabritiis P., Petti M. C., Montefusco E., et al.: BCR-ABL antisense oligodeoxynucleotide in vitro purging and autologous bone marrow transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in advanced phase. *Blood* 1998, 91, 9, s. 3156 - 3162.
 40. Barnett M. J., Eaves C. J., Phillips G. L. et al.: Autografting with cultured marrow in chronic myeloid leukemia: Results of a pilot study. *Blood* 1994, 84, p. 724 - 732.
 41. Verfaillie C. M., Miller, W. J., Boylan, K. and McGlave P. B.: Selection of benign primitive hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia on the basis of HLA-DR antigen expression. *Blood*, 79, 1992, s. 1003 - 1010.
 42. Coulombel L., Kalousek D. K., Eaves C. J., Gupta C. M., Eaves A. C.: Long-term marrow culture reveals chromosomally normal hematopoietic progenitor cells in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1983, 308, s. 1493 - 1498.
 43. Mayer J., Vorlíček J.: Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací kmenových křetvorných buněk v komplexní léčbě zhoubných nádorů. *Universitas Masaryk Brunensis.* 1997, s. 1-70.
 44. Devergie, A., Blaise, D., Attal, M. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: a randomized trial of Busulfan-Cytosan versus Cytosan - total body irradiation as preparative regimen: a report from the French Society of Bone Marrow Graft (SFGM). *Blood*, 85, 1995, 8, s.2263- 2268.
 45. Rule S. A., Savage D. G., O'Brien S. G. et al.: Intermediate-dose busulfan before autografting for advanced-phase chronic myeloid leukaemia. *Brit J Haematol.* 1996, 94, 4, s. 694-698.
 46. Gale, R. P., Hehlmann R., Zhang M.-J. et al.: Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1998, 91, 5, s. 1810-1819.
 47. Guilhot, F., Chastang, C., Michallet, M., Guerci, A. et al.: Interferon alpha 2b (IFN) combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *A Engl J Med* 1997, 337, s. 223-232.
 48. Barrett A. J., Malkovska V.: Graft-versus-leukemia: understanding and using the alloimmune response to treat hematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 1996, 93, s. 754 - 761.
 49. Jones, R. J., Hess, A.: Autologous graft-versus-host disease. In: Spitzer T., Mazumder A.: *Immunotherapy and Bone Marrow Transplantation*. Armonk, NY Futura Publishing, 1995, s. 59 - 69.
 50. Massumoto, C., Benyunes, M. C., et al.: Close simulation of acute graft-versus host disease by interleukin-2 administered after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancy. *Bone Marrow Transplant.* 1996, 17, s. 351 - 356.
 51. Benyunes M, Massumoto C., Higuchi C., et al: Interleukin-2+ - lymphokine-activated killer cells as consolidative immunotherapy after autologous bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia: A preliminary report. *Bone Marrow Transplant.* 1993, 12, s. 159-163.
 52. Verma, U.N., Charak B.S., et al.: Interleukin-2 in Bone Marrow Transplantation. In Buckner D (ed): *Technical and biological components of marrow transplantation*. Kluwer Ac. Publishers, Boston, 1995, s. 315 - 332.
 53. Scheffold, C., Brandt, K., et al.: Potential of autologous immunologic effector cell for bone marrow purging in patients with chronic myeloid leukemia. *Bone marrow transplant.*, 1995, 15, s. 33 - 39.
 54. Lewalle, P., Hensel, N., et al.: Helper and cytotoxic lymphocyte responses to bcr-abl oncogene-derived peptides. *Blood* 1996, 87, s. 3587 - 3590.
 55. Bocchia M., Koronstvit T., Xu Q. et al.: Specific human cellular immunity to bcr-abl oncogene-derived peptides. *Blood* 1996, 87, s. 3587 - 3590.
 56. Buzyn A., Kemula M., Connan F., et al.: CML patient in hematologic remission can mount a cytotoxic T cell response in vitro against the natural peptides eluted from his CML cells. *Bone Marrow Transplant* 1998, 21 (Suppl. 1), abstr. 229.
 57. Pigneux A., Devergie A., Pochitaloff M. et al.: Recombinant alpha-interferon as treatment for chronic myelogenous leukemia in relaps after allogeneic bone marrow transplantation: A report from the Society Francaise de Greffe de Moelle. *Bone Marrow Transpl* 1995, 15, s. 819 - 824.
 58. Barrett A. J., Mavroudis D., J. Mollrem et al.: Immune modulation to treat leukemic relapse following allogeneic bone marrow transplantation: a risk-based sequential approach. *Blood* 1996, 88, 10 Suppl 1, s 675a (abstr 2687).
 59. Rodrigues G., Goodman M., Restrepo A. et al.: Efficacy of low dose IL-2 in CML blast crisis and accelerated phase. *Blood* 1996, 88, 10 Suppl 1, s 675a (abstr 2687).
 60. Schiller G., Lee M., Sawyers C. L. et al.: A phase I/II study of IL-2 to enhance the antileukemia effect of alpha-interferon in the treatment of chronic phase- chronic myeloid leukemia. *Blood* 1996, 88, 10 Suppl 1, s 675a (abstr 2687).
 61. Rowe J., Ryan D., Dipesio J., Nilsson B. et al.: Autografting in chronic myelogenous leukemia followed by immunotherapy. *Stem Cells* 1993, 11, Suppl 3., s 34 - 41.
 62. Bhatia, R., McGlave, P. B., Dewald, G. W., Blazar, B. R., Verfaillie, C. M.: Abnormal function of the bone marrow microenvironment in chronic myelogenous leukemia: Role of malignant stromal macrophages. *Blood* 1995, 85, 3636-3642.
 63. Verfaillie, C. M., Bhatia, R., Miller, W. et al: BCR/ABL-negative primitive progenitors suitable for transplantation can be selected from marrow of most early-chronic phase but not accelerated-phase chronic myelogenous leukemia patients. *Blood*, 87, 1996, 11, s.4770-4779
 64. Hazel, D. L., Kelsey S. M. N., Baksh N et al.: Peripheral blood stem cell transplantation (PBSC) for chronic granulocytic leukaemia. *Brit J. Haematol.* 93 (suppl. 1), 17 (abstr.).

ADULTNÍ NÁDORY LEDVINY VYCHÁZEJÍCÍ Z TUBULÁRNÍHO EPITELU

TUMOURS OF THE RENAL TUBULAR EPITHELIUM IN ADULTS

HUŠEK K., LŽIČAŘOVÁ E.

I. PATOLOGICKOANATOMICKÝ ÚSTAV MU, BRNO

Souhrn: Mezi nádory ledviny dospělých vycházejících z tubulárního epitelu se řadí papilární adenom, onkocytární adenom, metanefrický adenom, konvenční karcinom z jasných buněk, papilární karcinom, chromofobní karcinom a karcinom ze sběrných kanálků. Sarkomatoidní karcinom není samostatnou jednotkou, ale představuje sarkomatosní transformaci popsanou u všech typů renálního karcinomu. Mezi nejpoužívanější prognostické ukazatele patří staging, grading, a typing. Bylo prokázáno, že TNM stadium nemoci má zásadní význam pro výhled pacientů a přítomnost metastáz zkracuje dobu přežití. Rada prací dokládá vztah mezi gradingem založeným na hodnocení tvaru jader a přežitím pacientů. Z biomolekulárních ukazatelů vykazují dobrou korelaci s přežíváním pacientů Ki-67 a PCNA. Přínos dalších biomolekulárních ukazatelů (obsah DNA, supresorové geny, neoangiogeneze) pro prognosu karcinomu ledviny zůstává nejistý.

Klíčová slova: Renální novotvary - nádory ledviny u dospělých - klasifikace, karcinom ledviny - prognostické faktory - staging - grading

Summary: The spectrum of adult renal neoplasms arising from renal tubular epithelium includes papillary adenoma, oncocytoma, metanephric adenoma, conventional clear cell, papillary, chromophobe and collecting duct carcinoma. Sarcomatoid carcinoma is not viewed as a type per se, but rather represents a transformation noted in virtually all types of renal cell carcinoma. Application of common prognostic factors, such as TNM staging, nuclear grading system, histologic typing and their impact in prognostication is reviewed. Evidence exists that tumour stage is significantly associated with outcome. Numerous studies indicate an association of tumour grade based on nuclear characteristics with patient survival for renal cell carcinoma. Of biomolecular prognostic parameters, only assessment of tumour proliferation markers (Ki-67, PCNA) demonstrated good correlation with patients survival. The usefulness of additional prognostic information of other biomolecular factors like DNA content, tumor suppressor genes and neoangiogenesis remains uncertain.

Key words: Renal neoplasia - adult tumours of the kidney - classification, renal cell carcinoma - prognostic markers - staging

Cytologicky, strukturálně i biologicky se adultní nádory ledviny vycházející z tubulárního epitelu rozpadají do celého spektra podtypů a užívané termíny obvykle nepostihují popisně jejich morfológickou variabilitu. Současná klasifikace se opírá o klasický histopatologický přístup a zároveň v široké míře přejímá molekulární a cyto-genetické charakteristiky. (1,2)

KLASIFIKACE

Základní klasifikační schéma uvádí tabulka č. 1.

Benigní nádory.

Papilární adenom. Makroskopicky nepřesahuje velikost 5 mm. Histologicky má papilární stavbu podobnou níže malignímu papilárnímu karcinomu ledviny a neexistují spolehlivá cytologická kritéria jež by obě tyto jednotky odlišila. Na benignitu se usuzuje nepřímo z jeho častého výskytu. Papilární adenomy vykazují charakteristické alterace chromosomů /+17, +7, -Y/. (2, 3)

Onkocytom. Tvoří 5-7% operovaných nádorů vycházejících z tubulů. Histologicky je tvořen převážně solidními partiemi s edematosním nebo hyalinním stromatem. V menší míře vytváří tubulární formace. Cytologicky dominují onkocyty s hojnou granulární eosinofilní cytoplasmou a malými kulatými jádry. Cytogenetické změny mají charakter ztráty chromosomů Y a 1 nebo translokaci 11q13. (2, 4, 5)

Metanefrický adenom a metanefrický adenofibrom. Metane-

frický adenom je tvořen velmi malými epiteliálními buňkami, které tvoří malé aciny v bezbuněčném stromatu. Méně často nádorové buňky vytvářejí tubulární, glomeruloídní nebo papilární formace. Mohou obsahovat kalcifikace. Název „metanefrický“ není zcela přesný, neboť všechny nádory vycházející z ledviny jsou metanefrické. Metanefrický adenofibrom je kompozitní epiteliální a stromální nádor příbuzný s metanefrickým adenomem a dříve se označoval jako „nefrogenní adenofibrom“. (2, 6)

Tabulka č. 1
NÁDORY Z TUBULÁRNÍHO EPITELU LEDVINY

Benigní	Papilární adenom Onkocytom Metanefrický adenom (adenofibrom)
Maligní	Konvenční karcinom (z jasných buněk, varianta z granulárních buněk) Papilární karcinom Chromofobní karcinom Karcinom ze sběrných (Belliniho) kanálků Neklasifikovaný karcinom

Maligní nádory

Konvenční karcinom ledviny (z jasných buněk). Je nejčastějším nádorem z tubulárního epitelu ledviny a tvoří asi 70 % operovaných karcinomů ledviny. Nádorové buňky se vyznačují jasnou cytoplasmou, méně často eosinofilní a granulární. Vytvářejí solidní, tubulární nebo cystické formace. Stroma obsahuje bohatou kapilární síť. Vzácně může růst jako multilobulární cystický karcinom. Geneticky se vyznačuje ztrátou krátkého raménka chromosomu 3 (3p) nebo dlouhého raménka chromosomu 14 (14q) a asi v 50 % mutacemi VHL genu (3p25). V 5-6,5 % má sarkomatosní charakter. (1, 2, 7, 8, 9, 10)

Papilární karcinom ledviny. Druhý nejčastější karcinom ledviny vycházející z tubulárního epitelu. Tvoří 7-15 % operovaných případů. Histologicky převládají papilární nebo tubulopapilární struktury vystlané malými kuboidními buňkami s basofilní cytoplasmou s příměsí větších buněk s eosinofilní cytoplasmou. Kompresi papilárních formací může dojít k trabekulárnímu nebo solidnímu uspořádání. Stroma obsahuje pěníte makrofágy, deposita hemosiderinu a psammomatosní tělíska. Některé nádory mohou nabýt cystický charakter. Cytogeneticky je charakterizován trisomiemi +7, +12, +16, +17, +20/ a ztrátou Y chromosomu. Dříve byl označován jako „chromofilní karcinom ledviny“ nebo „tubulopapilární karcinom“. (2, 3, 11)

Chromofobní karcinom ledviny. Je třetí nejčastější karcinom vycházející z tubulárního epitelu a tvoří 5-9 % operovaných karcinomů. Vyznačuje se solidním uspořádáním buněk s výraznými konturami buněčné membrány a světlou nebo eosinofilní cytoplasmou, která se barví modře Haleho reakcí s koloidním železem a obsahuje mnohočetné mikrovesikuly. Kondenzací cytoplasmy podél buněčné membrány dochází k efektu projasnění kolem jádra. Geneticky se vyznačuje monosomií chromosomů 1, 2, 6, 10, 13, 17 a 20/ a hypodiploiditou. (2, 10, 12)

Karcinom ze sběrných (Belliniho) kanálků. Je velmi vzácný a tvoří necelé jedno procento operovaných karcinomů. Je tvořen nepravidelnými tubuly vystlanými atypickými buňkami a inflamatorním desmoplastickým stromatem. (1, 2, 7)

Neklasifikovaný karcinom ledviny. Takto se označují nádory, které nelze zařadit do uvedených kategorií. Tvoří 4-5% operovaných karcinomů. Patří sem sarkomatoidní (vřetenobuněčný) karcinom bez rozpoznatelné diferencované epiteliální složky, hlenotvorný karcinom, karcinom z nedefinovatelných buněk apod. (2)

Sarkomatoidní (vřetenobuněčný) karcinom není považován za samostatnou jednotku, neboť nebylo prokázáno, že vzniká *de novo*. Může vyrůstat z karcinomu konvenčního, chromofobního, papilárního i z karcinomu ze sběrných kanálků a je projevem ztráty diferenciace a vysoké malignity. (2, 13)

Tzv. **karcinom z granulárních buněk** uvádí WHO klasifikace jako samostatný typ karcinomu (13), zatímco jiní autoři jej považují za nedostačně definovaný a zcela od tohoto termínu upouštějí (2) nebo jej pokládají za variantu konvenčního karcinomu (7).

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Prognostické faktory **vztahující se na pacienta** jsou klinický průběh, symptomatologie, úbytek na váze a jiné. Úkolem patologa je stanovení prognostických faktorů **vztahujících se na nádor**, jimiž jsou v první řadě pTNM staging, grading a některé biomolekulární faktory. CAP (College of American Pathologists) vědoma si řady omezení v jejich užití doporučila rozdělení prognostických faktorů do tří kategorií.

Stadium nádoru, stupeň diferenciace a typ nádoru patří u většiny solidních nádorů k prognostickým faktorům I. kategorie tj. klinicky užívaným a literárně podloženým. Biomolekulární markery spadají do II. kategorie tj. mezi biologicky (II.A) nebo klinicky (II.B) testované markery. Do III. kategorie spadají markery, které nesplňují kritéria pro zařazení do I. nebo II. kategorie. (14, 15) Přehled uvádí tabulka č. 2.

Tabulka č. 3

UICC TNM KLASIFIKACE KARCINOMU LEDVINY (1997)

SOUHRN	
T1	Do 7 cm; ohraničený na ledvinu
T2	Větší než 7 cm; ohraničený na ledvinu
T3	Do velkých žil; invaze do nadledviny nebo perirenálně
T4	Prorůstá přes Gerotovu fascii
N1	Jediná
N2	Více než jedna

Upraveno podle cit. 23 a 24.

Staging

Určení stadia je pro karcinom ledviny nejdůležitějším prognostickým znakem. Stanovuje anatomický rozsah nemoci a jak TNM klasifikace (Tab. č. 3.) tak v USA široce užívaný Robsonův systém (Tab. č. 4.) dobře koreluje s biologickým chováním. (16, 17, 18, 19, 20) Giberti a spol. (21) studovali sestavu 328 dlouhodobě sledovaných pacientů po radikální nefrektomii s regionální lymfadenektomií. Nejdůležitějšími prognostickými faktory byly metastázy (8 % přežití po 5 letech), grading a velikost primárního nádoru. Pacienti s nádorem šířícím se do žilního systému bez uzlinových a distálních metastáz přežívali po radikální nefrektomii podstatně déle než pacienti s postižením žil provázeným uzlinovými a distálními metastázami.

Nádory obvykle vyrůstají z kory a komprimují okolní parenchym ledviny. Makroskopické hodnocení primárního nádoru radikálně nefrektomované ledviny zahrnuje velikost nádoru, přítomnost satelitních uzlů, vztah nádoru k vazivovému a tukovému pouzdru ledviny a Gerotově fascii, šíření do nadledviny, žilního systému a regionálních mízních uzlin. Gerotovou fascii je tukové pouzdro ledviny odděleno od okolní retroperitoneální tukové tkáně. Gerotova fascie představuje u radikální nefrektomie okraj resekatu a nejpokročilejší primární nádory (pT4) přes ní prorůstají. (1, 22, 23, 24) Doporučuje se při přikrajování neslupevat vazivové pouzdro, ale celý resekat podélně rozříznout na dvě poloviny a pro lepší fixaci doplnit paralelními řezy na fyzky o tloušťce 5-10 mm. (25) Šíření karcinomu přes vazivové pouzdro do pararenální tukové tkáně

Tabulka č. 4

STADIA KARCINOMU LEDVINY PODLE ROBSONA

I.	Nádor omezený na ledvinu
II.	Prorůstá perirenálně, ale zůstává ohraničen Gerotovou fascií
IIIa.	Makroskopické šíření do renální žíly nebo dolní duté žíly
IIIb.	Šíření do regionálních mízních uzlin
IIIc.	Cévní i mízní šíření
IVa.	Šíření do okolních orgánů
IVb.	Vzdálené metastázy

Upraveno podle cit. 1 a 16

Tabulka č. 5

KRITERIA PRO HODNOCENÍ JADERNÉHO GRADINU PODLE FUHRMANOVÉ

G1	Malá, kulatá uniformní jádra velikosti asi 10µm bez jadérek nebo s nenápadnými jadérky
G2	Středně velká jádra (asi 15µm) s nepravidlostmi a malým jadérkem (viditelným při zvětšení 400x)
G3	Velká (asi 20µm) zřetelně nepravidelná jádra s nápadnými jadérky
G4	Jádra jako u G3 a navíc bizarní, multilobulární jádra s nápadnými shluky chromatinu

Upraveno podle cit. 28 a 29

Tabulka č. 2
PROGNOSTICKÉ FAKTORY KARCINOMU LEDVINY
VZTAHUJÍCÍ SE NA NÁDOR

Charakteristika	Kategorie (CAP)
TNM/pTNM staging	I
<i>Histopatologický grading</i>	
Systém dle Fuhrmanové	I
<i>Histologický typ</i>	
Konvenční typ	I
Karcinom ze sběrných kanálků	IIIB
Sarkomatoidní přeměna	I
<i>Biomolekulární ukazatelé</i>	
DNA obsah (ploidie)	IIIB
<i>Proliferace</i>	
AgNOR skóre	IIIB
Ki-67 (MIB-1)	IIIB
PCNA	III
Stanovení frakce v S-fázi	III
<i>Apoptóza</i>	
p53, bcl-2, p21	III
<i>Neoangiogeneze</i>	III
CAP (College of American Pathologists)	
Upraveno podle cit. 14 a 15	

nebo tukové tkáni hlu (pT3a) lze stanovit makroskopicky nebo histologicky. Nádorová infiltrace tukové tkáni může být provázena desmoplastickou reakcí. (1)

Revidované 5. vydání TNM/pTNM systému (Union International Contre le Cancer, UICC) z roku 1997 zavedlo oproti vydání z roku 1992 některé změny. (22, 23, 24) Nově byl stanoven předěl mezi stadii T1 a T2 na velikost nádoru 7 cm a regionální lymfatické uzliny jsou určeny jako N1 (metastáza v jedné regionální lymfatické uzlině) a N2 (metastázy ve více než jedné regionální lymfatické uzlině).

Pro potřeby terapie a výběru vhodných pacientů pro parciální nefrektomii (nephron sparing surgery) bylo doporučeno rozdělení stadia T1 na T1a (nádor do 4 cm ohraničený na ledvinu) a T1b (nádor 4-7 cm ohraničený na ledvinu). (25) Společná doporučení UICC a AJCC (American Joint Committee on Cancer) též kladou důraz na hodnocení přímé invaze stěny duté žíly ve stadiu T3c a jako adekvátní pro vyšetření lymfatických uzlin uvádějí počet 4-8 uzlin.

Grading

Počátky gradingu renálního karcinomu sahají do roku 1932, kdy Hand a Broders zjistili, že stupeň diferenciacce má vztah k délce přežití pacientů. (26) V současné době je známo dalších devět různých tří- nebo čtyřstupňových systémů gradingu. (27) Nejvíce patologů užívá systém Fuhrmanové založený na hodnocení velikosti a tvaru jádra a přítomnosti jáderka (Tabulka č. 5). Systém je čtyřstupňový a opírá se o zjištění, že ve stadiu I. pacienti s G I nádory přežívali oproti ostatním skupinám dohromady (G2-4) déle. (28) Bretheau a spol. (29) aplikovali systém Fuhrmanové na sledování 190 pacientů po radikální nefrektomii. Jaderný stupeň koreloval se stadiem, synchronními metastázami, uzlinovými metastázami, postižením renální žíly, velikostí nádoru a prorůstáním do pararenálního tuku. 5-leté přežívání s Grade I, II, III a IV bylo 76 %, 72 %, 51 % a 35 %. Statisticky významné rozdíly byly mezi Grade I a II oproti Grade III a IV.

Přestože existuje konsensus v názoru na užitečnost gradingu renálního karcinomu, namítají někteří kritikové, že grading není samostatným nezávislým prediktorem, když jsou v multivariační analýze současně zahrnuty jiné faktory jako PCNA, stádium a AgNOR. (30) Jiné studie potvrzují jaderný grade jako nezávislý prediktor vedle takových ukazatelů jako Ki-67 proliferací skóre, angiogeneze, DNA obsah a exprese p53. (31)

V současné době neexistuje ideální systém, který by přesně identifikoval hranice mezi jednotlivými skupinami pacientů podle morfologických stupňů s odpovídající délkou přežití. Jednotlivé stávající systémy se liší v definici hraničních bodů, jimiž jsou jednotlivé stupně specifikovány. (27) Existují i další omezení, která snižují reprodukovatelnost gradingových systémů. Neadekvátní fixace tkáni může ovlivnit vzhled jaderného chromatinu a jáderka a tím i stanovení správného stupně. Pro stanovení gradingu jsou obvykle určující ty nádorové partie, které mají nejvyšší diferenciaci, tj. mají nejvyšší stupeň. Není však uspokojivě definováno množství nádorové tkáni s nejvyšším stupněm, které je určující pro grade nádoru jako celku. (15) Ve snaze překonat stávající nesrovnalosti v gradingu karcinomu ledviny doporučily společně UICC a AJCC (32) vypracování nového ideálního třístupňového systému. Určité potenciální vylepšení u nejvíce používaného systému Fuhrmanové by mohla přinést redukce ze čtyř stupňů na tři při sloučení G I a II v jeden. Grading zůstává nadále zatížen subjektivitou hodnotitele a je žádoucí zavedení dalších objektivnějších parametrů.

Prognóza a histologický typ karcinomu

Prognóza karcinomu ledviny je závislá na histologickém typu. Papilární karcinomy mají příznivé biologické chování, zvláště formy s nízkým jaderným stupněm. (3, 14) Některé práce naznačují, že chromofobní karcinom má lepší prognózu než konvenční typ, ale údaje spočívají na malém počtu sledovaných pacientů. (12, 14) Karcinom ze sběrných kanálků má nepříznivou prognózu a zákládá v polovině případů metastázy. (27) Sarkomatoidní karcinom není samostatnou jednotkou, ale představuje nediferencovanou formu, která může vyústit z každého uvedeného typu karcinomu. Je vždy spojen s nepříznivou prognózou. (2, 7, 10, 14)

Biomolekulární markery

Ani anatomický rozsah nemoci či histopatologické determinanty nedovedou v některých případech předpovědět průběh nemoci s dostatečnou spolehlivostí a pacienti ve stejném stádiu onemocnění a se stejnou histologií mohou jevit různou odpověď na stejnou terapii. Proto se pomocí molekulárně biologických metod hledají přídatné prognostické faktory, které by poskytly přesnější prognostickou informaci o podskupinách pacientů s různě agresivními formami nádorů.

Stanovení DNA obsahu (ploidie) se určuje pomocí průtokové cytometrie nebo obrazové analýzy (cytofotometrie). Zůstává zatím kontroverzní, zda stanovení DNA obsahu poskytuje zpřesněnou prognostickou schopnost stagingu a gradingu. Objemově velké masy karcinomu mohou být heterogenní co do obsahu DNA a různé studie poskytují variabilní výsledky obsahu DNA.

Flint a spol. (33) nenašli statisticky významnou korelaci mezi DNA obsahem a recidivami nebo zakládáním metastáz. Jochum a spol. (34) prokázali na sestavě 58 pacientů po radikální nefrektomii, že aneuploidní DNA histogram byl schopen identifikovat nádory s horší prognózou, zatímco jiné studie tento přínos nepotvrdily. (18, 31, 35)

Proliferační aktivitu buněk lze hodnotit pomocí nukleárních organizátorů sdružených s argyrofilní proteinovou komponentou (AgNOR), průtokovou cytometrií (stanovením S-fáze) nebo imunohistochemickým průkazem jaderných proteinů buněčného cyklu zvláště PCNA (proliferating cell nuclear antigen) a Ki-67. Komerčně dostupnými protilátkami lze v parafinových řezech prokazovat antigen Ki-67, který představuje jaderný protein exprimovaný buňkou během mitózy a fázích G1, S, a G2. Ki-67 index (procento nádorových buněk s pozitivními jádry) je mocným prognostickým znakem, který zpřesňuje staging a grading. (18, 34, 35) Tannapfel a spol. (36) porovnávali čtyři různé metody stanovení buněčné proliferace na souboru 87 pacientů po radikální nebo částečné nefrektomii: průtokovou cytometrií, AgNOR, imunohistochemicky Ki-67 pomocí protilátky MIB-1 a PCNA. Pouze MIB-1, PCNA

a AgNOR dobře korelovaly jakožto přídatné prognostické parametry s průběhem nemoci.

Mutace a ztráty 17p spojené s alterací supresorového genu p53 se u renálního karcinomu udávají v rozmezí 15%-65% a mohou korelovat s horší prognózou tj. vyšším gradem a pokročilejším stadiem.(37) Ztráta krátkého raménka chromosomu 3 je charakteristická pro nepapilární karcinomy ledviny a nekoreluje s klinickým chováním. Současná delece dlouhého raménka chromosomu 14 však může poskytnout prognostickou informaci. Wu a spol.(8) studovali 3p a 14q na para-

finovém materiálu pomocí telomerických DNA sond a dvoubarevné fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Delece 14q signifikantně korelovala s pokročilejším stadiem, vyšším gradem a přežitím.

Nádorová neoangiogeneze představuje komplexní a vícestupňový proces a její význam u karcinomu ledviny se opírá o stanovení density kapilární sítě nebo o průkaz zvýšené exprese angiogenních faktorů např. vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Přínos stanovení neoangiogenezy pro prognózu však zůstává nejistý. (38, 39)

Literatura

1. Sternberg S. S. (ed): Diagnostic surgical pathology. 2. vyd., II. díl, Lippincott, Philadelphia, 1996, s.1711
2. Störkel S. et al.: Classification of renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, s.987-989
3. Lager D. J., Huston B. J., Timmerman T. G., Bonsib S.M.: Papillary renal tumors. *Cancer*, 76, 1995, s. 669-673
4. Alanen K. A., Ekfors T., Lipasti J. A., Nurmi M. J.: Renal oncocytoma: the incidence of 18 surgical and 12 autopsy cases. *Histopathology*, 8, 1984, 731-737
5. Perez-Ordóñez B., Hamed G., Campbell S., Erlandson R. A., Russo P., Gaudin P. B., Reuter V. E.: Renal oncocytoma: A clinicopathologic study of 70 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21, 1997, s. 871-883
6. Davis Ch. J., Barton J. H., Sesterhenn I. A., Mostofi F. K.: Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19, 1995, s. 1101-1114
7. Rosai J.: Ackerman's surgical pathology. 8. vydání. St.Luis, Mosby, 1996
8. Wu S.-Q., Hafez G.R., Xing W., Newton M., Chen X.-R., Messing E.: The correlation between the loss of chromosome 14q with histologic tumor grade, pathologic stage, and outcome of patients with nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer*, 77, 1996, 1154-1160
9. Murad T., Komaiko W., Oyasu R., Bauer K.: Multilocular cystic renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 95, 1991, s. 633-637
10. Akhtar M., Tulbah A., Kardar A. H., Ali M. A.: Sarcomatoid renal cell carcinoma: The chromophobe connection. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21, 1997, 1188-1195
11. Renshaw A. A., Zhang H., Corless Ch., Fletcher J.A., Pins M. R.: Solid variants of papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Clinicopathologic and genetic features. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21, 1997, 1203-1209
12. Akhtar M., Kardar H., Linjawi T., McClintock J., Ali M.: Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19, 1995, 1245-1256
13. Mostofi F. K., Davis C.J., In collaboration with L. H. Sobin and pathologists in 6 countries. Histological typing of kidney tumours. (WHO International histological classification of tumours), 2. vyd., Springer, Berlin, 1998
14. Gelb A. B.: Renal cell carcinoma. Current prognostic factors. *Cancer*, 80, 1997, s. 981-986
15. Henson D. E. et al: College of American pathologists conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Summary. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 119, 1995, s. 1109-1112
16. Skinner D. G., Colvin R. B., Vermillion C. D., Pfister R. C., Leadbetter W. F.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 28, 1971, s. 1165- 1177
17. Medeiros L. J., Gelb A. B., Weiss L. M.: Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 61, 1988, s. 1639-1651
18. Hofmockel G. et al.: Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 76, 1995, s. 296-306
19. Storkel S., Thoenes W., Jacobi G. H., Lippold R.: Prognostic parameters in renal cell carcinoma - a new approach? *Eur. Urol.*, 16, 1989, s. 416-422
20. Polascik T. J., Partin A.W., Pound Ch. R., Marshall F. F.: Frequent occurrence of metastatic disease in patients with renal cell carcinoma and intrahepatic or supradiaphragmatic intracaval extensiv treated with surgery: an outcome analysis. *Urology*, 52, 1998, s.995-999
21. Giberti C., Oneto F., Martorana G., Rovida S., Carnignan G.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur. Urol.*, 31, 1997, 40-48
22. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 4. vydání, 2. revize, Česká verze, Praha, 1994
23. Sobin L. H., Wittekind Ch.(eds): International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors, 5th ed. New York, 1997
24. Hermanek P., Hutter R. V. P., Sobin L. H., Wagner G., Wittekind Ch.(eds): TNM Atlas, 4.ed. UICC, Springer, Berlin, 1997
25. Guinan P., Sobin L. H., Algaba F., Badelino F., Kameyama S., MacLennan G., Novick A.: TNM Staging of renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, 992-993
26. Hand J. R., Broders A.: Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J. Urol.*, 28, 1932, s. 199-216
27. Goldstein N. S.: The current state of renal cell carcinoma grading. *Cancer*, 80, 1997, s. 977-980
28. Fuhrman S. A., Lasky L. C., Limas C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 6, 1982, s. 655-663
29. Bretheau D., Lechevallier E., de Fromont M., Sault M.-Ch., Rampal M., Coulange Ch.: Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*, 76, 1995, s. 2543-2549
30. Delahunt B., Bethwaite P. B., Nacey J. N., Ribas J. L.: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J. Pathol.*, 170, 1993, s. 471-477
31. Gelb A. B., Sudilovsky D., Wu C. D., Weiss L. M., Medeiros L.J.: Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, s. 1768-1775
32. Medeiros L. J. et al.: Grading of renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, s. 990-991
33. Flint A., Grossman H. B., Liebert M., Lloyd R. V., Bromberg J.: DNA and PCNA content of renal cell carcinoma and prognosis. *Am.J.Clin.Pathol.*, 103, 1995, s. 14-19
34. Jochum W., Schroder S., Al-Taha R., August Ch., Gross A. J., Berger J., Padberg B.-Ch.: Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. *Cancer*, 77, 1996, s. 514-521
35. de Riese W. T. W., Crabtree W. N., Allhoff E. P., Werner M., Liedke S., Lenis G., Atzpodien J., Kirchner H.: Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993, s. 1804-1808
36. Tannapfel A., Hahn H. A., Katalinic A., Fietkau R. J., Kunh R., Wittekind Ch. W.: Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer*, 77, 1996, s. 164-171
37. Imai Y., Strohmeyer T. G., Fleischhacker M., Slamon D., Koeffler H. P.: p53 mutations and MDM-2 amplification in renal cell cancers. *Mod. Pathol.*, 7, 1994, s 766-770
38. Delahunt B.: Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin. Diagn. Pathol.*, 15, 1998, s. 68-76
39. O'Brien T. S., Harris A. L.: Angiogenesis in urological malignancy. *Brit. J. Urol.*, 76, 1995, s. 675-682

VÝZNAM INTENZITY DÁVKY CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ POKROČILÝCH STADIÍ HODGKINOVY CHOROBY

THE ROLE OF CHEMOTHERAPY DOSE INTENSITY IN THE TREATMENT OF ADVANCED - STAGE HODGKIN'S DISEASE

MARKOVÁ J.,¹ KOČOVÁ J.,¹ MALINOVÁ B.,² STRÍTESKÝ J.,³ FELTL D.,⁴ DIEHL V.⁵

¹ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

² RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

³ ÚSTAV PATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

⁴ ÚSTAV RADIČNÍ ONKOLOGIE, PRAHA

⁵ KLINIK I FÜR INNERE MEDIZIN DER UNIVERSITÄT ZU KÖLN

Souhrn: Východiska: Výsledky léčby pokročilých stadií Hodgkinovy choroby (HD) jsou stále neuspokojivé. Po dosud standardní chemoterapii COPP/ABVD ± radioterapii přežívá 5 až 10 let pouze 50 - 60 % pacientů.

Typ studie a soubor: Četné retrospektivní analýzy ukazují, že intenzita dávky chemoterapie koreluje s výsledky léčby. Toto testuje Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) ve velké randomizované studii HD9, kde jsou srovnávány chemoterapie BEACOPP (bazální - rameno B a intenzifikovaná forma - rameno C) se standardní chemoterapií COPP/ABVD - rameno A.

Metody a výsledky: Hodnocení studie HD9 - 02/99: hodnoceno 1070 pacientů (A = 262, B = 405, C = 403). Kompletní remise (CR) po skončení terapie: rameno C - 96 %, B - 88 %, A - 83 %. Progrese do 3 měsíců po skončení terapie: C - 2 %, B - 8 %, A - 12 % (p < 0.05). Freedom from Treatment Failure (FFTF) - signifikantně lepší výsledky C > A, C > B a B > A. Hodnoty SV (survival) při mediánu sledování 28 měsíců signifikantně lepší C > A, B > A, nesignifikantní B = C.

Naše výsledky: V letech 1995 - 1998 bylo ve FNKV Praha léčeno 35 pacientů podle protokolu HD9 (20 randomizovaných). A - 5 pac. (2 zemřeli, jeden v CR na jiné onem., jedna pac. na progresi HD. B - 11 pac. (3 pac. progrese, dva z nich zemřeli), C - 19 pac. (1 pac. zemřel na sekundární neoplázii - generalizovanou histiocytózu). Medián sledování je 23 měsíců.

Závěry: BEACOPP stupňovaný má lepší hodnoty FFTF než bazální forma a COPP/ABVD (důsledek sníženého procenta progresí onemocnění a časných relapsů). Akutní hematologická toxicita je značná, ale zvladatelná. BEACOPP redukuje význam prognostických faktorů.

Klíčová slova: BEACOPP - chemoterapie - Hodgkinova choroba

Summary: Background: The results of treatment of advanced stages of Hodgkin's disease have been unsatisfactory up to now. Following the present standard therapy COPP/ABVD ± radiotherapy, only 50 - 60 % patients survive for 5 to 10 years. Design and subjects: Many retrospective analyses have shown the intensity of the dose to be correlated with the outcome of the therapy. This is being tested by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) in a large randomized trial HD9 which compares the BEACOPP regimen (basal form - arm B, and escalated form - arm C) with the standard chemotherapy COPP/ABVD - arm A. Methods and Results: HD9 interim analysis 02/99: 1070 patients were subjected to evaluation (A = 262, B = 405, C = 403). Complete remission (CR) after the end of therapy: arm C 96 %, arm B 88 %, arm A 83 %. Progressive disease up to 3 months after therapy: C 2 %, B 8 %, A 12 % (p < 0.05). FFTF (Freedom from Treatment Failure) reveals significantly better results C > A, C > B and B > A. Under a 28-month median observation time, no significant difference has been found in the SV (survival) values B = C, but signif. C > A and B > A.

Our own results: 1995 - 1998, 35 patients FNKV Prague underwent treatment according to protocol HD9 (20 randomized). Arm A - 5 patients (2 died, one patient due to another ailment, one patient due to progression). Arm B - 11 patients (3 underwent progression, 2 died). Arm C - 19 patients (one patient died of generalised histiocytosis). Median observation time is 23 months. Conclusions: The escalated BEACOPP regimen reveals better FFTF values as compared with the basal form and COPP/ABVD (a result of the decreased percentage of progressive disease and early relapse). Acute toxicity is considerable, but manageable. The BEACOPP regimen reduces the importance of prognostic factors.

Key words: BEACOPP - chemotherapy - Hodgkin's disease

Úvod

Výsledky léčby pacientů s pokročilými stadii Hodgkinovy choroby (HD) jsou i dnes, zvláště ve srovnání s časnými a intermediárními stadii, neuspokojivé. Ačkoliv v průběhu 60. a 70. let zavedením chemoterapie M(C)OPP a ABVD došlo k výraznému zlepšení prognózy těchto pacientů (1, 2, 3, 4, 12), v dalších letech se nic podstatně nezměnilo (22). Asi 40 % pacientů v pokročilých stadiích je primárně refrakterních a progresují nebo relabují. Prognóza těchto pacientů je dále velmi špat-

ná a většina z nich umírá na základní onemocnění (14, 16, 19, 26, 27). V posledních letech jsou některými skupinami zkoušeny nové strategie.

Stanford V je časově intenzifikované schéma (12 týdnů), kombinuje 7 cytostatik, obsahuje redukovanou kumulativní dávku doxorubicinu a bleomycinu. Výsledky této terapie jsou zatím velmi dobré - bylo hodnoceno 121 pacientů, medián sledování 4,5 roku, celkové přežití SV (survival) je 95 %, přežití bez selhání léčby - FFS (Failure free Survival) je 89 % (15, 17).

Další významnou skupinou zabývající se tímto problémem je **Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG)**, řízená Univerzitou v Kolíně nad Rýnem, v čele s prof. Dr. Volkerem Diehlem.

Oddělení klinické hematologie, Radioterapeutická a onkologická klinika a Ústav patologie FNKV Praha se od počátku roku 1995 účastní spolu s dalšími více než 350 centry z Německa, Rakouska, Švýcarska, Itálie, Skandinávie a ČR prospektivních multicentrických randomizovaných studií DHSG pro primární léčbu HD (20). Podle těchto protokolů bylo ve FNKV léčeno celkem 73 pacientů, z toho 54 podle 3. generace protokolů (studie HD7, HD8, HD9) (6), 2 pacienti byli zařazeni do studie recidiv HDR1 a 17 pacientů bylo randomizováno během posledního roku do nové, 4. generace studií DHSG (studie HD10, HD11, HD12), (11).

Cíl práce, metody

Četné retrospektivní analýzy ukazují, že intenzita dávky chemoterapie koreluje s výsledky léčby (5, 18). Proto trojramenná studie pro pokročilá stadia HD 9 (3. generace protokolů DHSG) - viz obr. 1 - testovala, zda přidáním dalšího cytostatika (etoposidu) a časovou intenzifikací (rameno B - BEACOPP bazální) nebo intenzifikací času a dávky (rameno C - BEACOPP stupňovaný) bylo dosaženo lepších výsledků než chemoterapií COPP/ABVD (rameno A), dosud považovanou za „zlatý standard“ (6) - viz obr. 2. Studie byla prováděna v době od 1. 2. 1993 do 31. 3. 98. Bylo do ní randomizováno celkem 1313 pacientů (10).

Podle protokolu této studie bylo ve FN Královské Vinohrady Praha (1995 - 1998) léčeno 35 pacientů (z toho 20 randomizovaných DHSG). Histologická diagnóza všech těchto pacientů byla verifikována v centrech referenční patologie studie v SRN (Hannover, Würzburg). Radioterapie probíhala podle ozařovacích plánů faxovaných z centra referenční radioterapie, kam byly odesílány verifikační snímky pacientů.

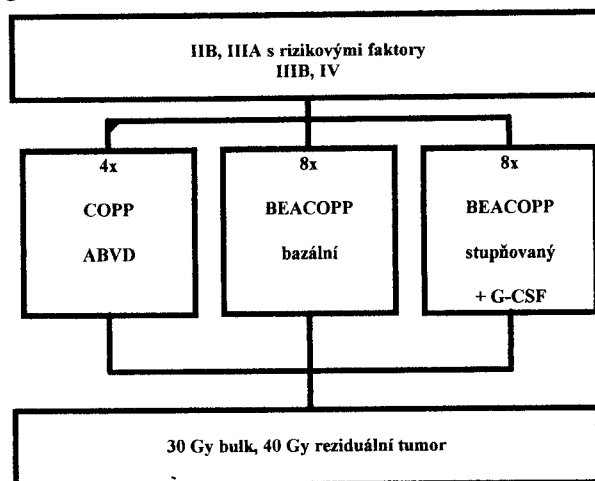
Výsledky

Po prvním hodnocení studie 9/96 (hodnoceno rameno B + C proti rameni A), byla zastavena randomizace do standardního ramene A pro lepší výsledky chemoterapie BEACOPP. Další hodnocení studie 04/97 tyto výsledky potvrdilo (8, 9). Poslední hodnocení studie 02/99, kdy bylo hodnoceno 1070 pacientů randomizovaných před 1. 11. 1997 (A = 262, B = 405, C = 403), prokázalo signifikantně lepší výsledky ramene C (stupňovaný BEACOPP). Viz obr. 3, (10).

Po skončení celé terapie, tedy chemoterapie a radioterapie, byla diagnostikována kompletní remise (CR) u 96 % pacientů ramene C, 88 % ramene B a 83 % ramene A. Přednost ramene C se projevuje nejvýrazněji v nízkém procentu progresí - hodnoceno 3 měsíce po skončené terapii. Procento progresí je signifikantně nižší ($p < 0.05$) v rameni C než v rameni B. Rameno A 12 %, rameno B 8 %, rameno C 2 % (10) - viz obr. 4. Tento trend je patrný i v hodnotách **FFTF (Freedom from Treatment Failure - období bez selhání léčby)**. Při mediánu sledování 28 měsíců jsou signifikantně lepší výsledky ramene C proti rameni A a rameni B ($C > A$, $C > B$), a rameno B proti rameni A ($B > A$), (10).

SV (survival - celkové přežití): hodnoty SV zatím nejsou signifikantní ve srovnání ramene C proti rameni B ($C = B$), ale jsou již signifikantně lepší ve srovnání ramene C proti rameni A a rameni B proti A ($C > A$, $B > A$). Vzhledem k malému počtu progresí v rameni C je nepravděpodobné, že i při pesimistických odhadech počtu sekundárních leukémií a nutnosti salvage terapie bude hodnota SV horší než v rameni A (10). **Příčiny úmrtí:** viz obr. 5. V tomto souboru zemřelo celkem 90 pacientů. V rameni A a rameni B je nejčastější příčinou úmrtí základní onemocnění, v rameni C je častější úmrtí na akutní toxicitu léčby než na HD. V rameni C zemřeli doposud jen 4 pacienti na HD. Přes intenzivní terapii v rameni C není počet úmrtí na toxicitu primární léčby větší než v rameni A.

① Schéma studie HD9 + rizikové faktory



Rizikové faktory:

- velký mediastinální tumor
- masivní postižení sleziny
- extranodální postižení
- vysoká sedimentace (30 mm/1h u B, 50 mm/1h u A)
- 3 a více oblastí lymfatických uzlin

② Chemoterapie BEACOPP stupňovaný, BEACOPP bazální a COPP + ABVD

chemoterapie	BEACOPP stupňovaný	BEACOPP bazální	COPP + ABVD
Bleomycin	10 mg/m ² , iv, d 8	10 mg/m ² , iv, d 8	10 mg/m ² , iv, d 29+43
Etoposid	200 mg/m ² , iv, d 1-3	100 mg/m ² , iv, d 1-3	
Doxorubicin	35 mg/m ² , iv, d 1	25 mg/m ² , iv, d 1	25 mg/m ² , iv, d 29+43
Cyclophosph	1250 mg/m ² , iv, d 1	650 mg/m ² , iv, d 1	650 mg/m ² , iv, d 1+8
Vincristin	1,4 mg/m ² , iv, d 8	1,4 mg/m ² , iv, d 8	1,4 mg/m ² , iv, d 1+8
Procarbazin	100 mg/m ² , po, d 1-7	100 mg/m ² , po, d 1-7	100 mg/m ² , po, d 1-14
Prednison	40 mg/m ² , po, d 1-14	40 mg/m ² , po, d 1-14	40 mg/m ² , po, d 1-14
Vinblastin			6 mg/m ² , iv, d 29+43
Dacarbazin			375 mg/m ² , iv, d 29+43
G - CSF	s. c. d 9, 300 µg < 75 kg 480 µg > 75 kg		
opakování	den 22	den 22	den 57

③ Počty pacientů - hodnocení studie HD9 (DHSG 2/99)

Randomizovaných celkem (do 03/1998)	n = 1313
Vyhodnocených (random. před 1. 11. 1997)	n = 1070
Rameno A COPP + ABVD	n = 262
Rameno B BEACOPP baz.	n = 405
Rameno C BEACOPP stupň.	n = 403

④ Výsledky léčby studie HD9: CR, progresse (DHSG 2/99)

	Rameno A	Rameno B	Rameno C
CR po skončení th	83 %	88 %	96 %
Progrese do 3 m od skončení th	12 %	8 %	2 %

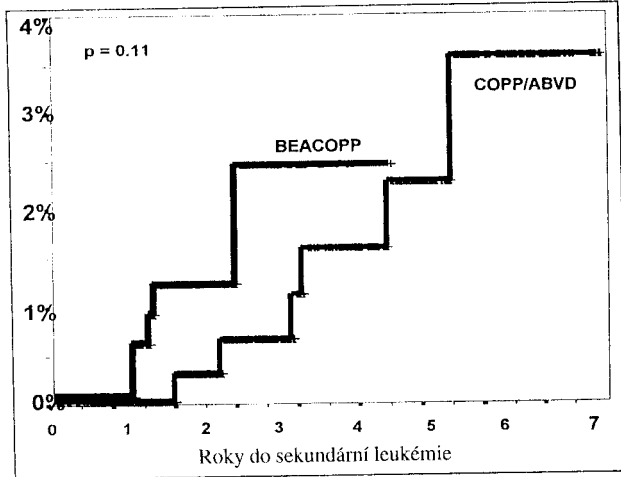
Také počet úmrtí na sekundární neoplázie chemoterapie BEACOPP není větší než v rameni A (10).

Sekundární neoplázie: dokumentováno je 5 MDS (myelodysplastický syndrom) / AML (akutní myeloidní leukémie): 1 MDS, 4 AML v rameni C a 1 AML v rameni B. Sekundární leukémie vznikají nejčastěji mezi 5-10 lety po terapii. Je tedy ještě předčasné posuzovat, zda chemoterapie BEACOPP je více leukemogenní. Vyhodnocení studie HD6 (studie DHSG

⑤ Příčiny úmrtí (DHSG 2/99)

	Rameno A		Rameno B		Rameno C		Celkem	
HD	17	6,5 %	17	4,2 %	4	1,0 %	38	3,6 %
Akutní toxicita (primární terapie)	5	1,9 %	5	1,2 %	7	1,7 %	17	1,6 %
Akutní toxicita (salvage)	5	1,9 %	5	1,2 %	2	0,4 %	12	1,1 %
Sekund. neoplázie	5	1,9 %			4	1,0 %	9	0,8 %
Kardio-respirační	2	0,8 %	1	0,2 %	3	0,6 %	6	0,6 %
Ostatní	5	2,0 %	1	0,2 %	2	0,4 %	8	0,8 %
Úmrtí	39/262		29/405		22/403		90/1070	

⑥ Sekundární leukémie po BEACOPP a COPP/ABVD (9)



⑦ Akutní toxicita léčby - % pacientů (DHSG 2/99)

WHO stupeň	Rameno B	Rameno C
Leukopenie		
0	2 %	—
1-2	23 %	—
3	37 %	7 %
4	37 %	93 %
Trombopenie		
0	51 %	5 %
1-2	35 %	24 %
3	10 %	23 %
4	5 %	49 %

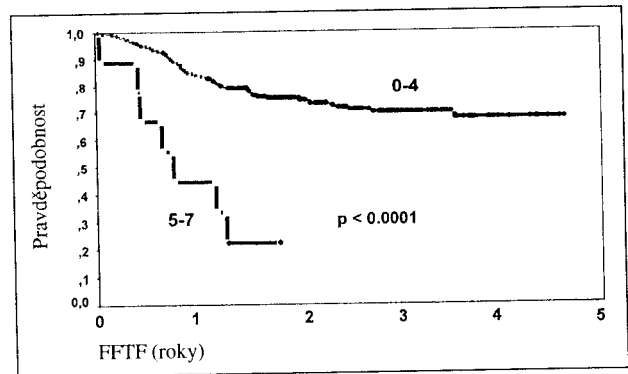
⑧ Akutní toxicita léčby - % pacientů (DHSG 2/99)

WHO stupeň	Rameno B	Rameno C
Anémie		
0	6 %	—
1-2	73 %	31 %
3	17 %	50 %
4	4 %	19 %
Infekce		
0	24 %	22 %
1-2	48 %	55 %
3	26 %	16 %
4	2 %	6 %

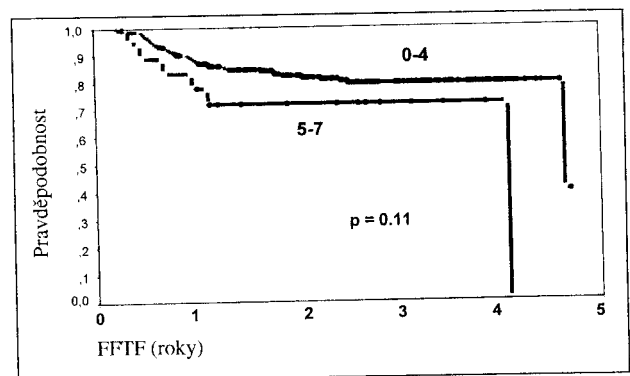
⑨ Prognostický index pro pokročilá stadia Hodgkinovy choroby (13)

7 rizikových faktorů (každý z nich zhoršuje prognózu o 7-8 % při 5letém sledování)
• věk > 45 let
• mužské pohlaví
• stadium IV
• albumin < 40 g/l
• hemoglobin < 10,5 g/dl
• počet leukocytů > 15.10 ⁹ /l
• počet lymfocytů < 0,6.10 ⁹ /l nebo 8 %

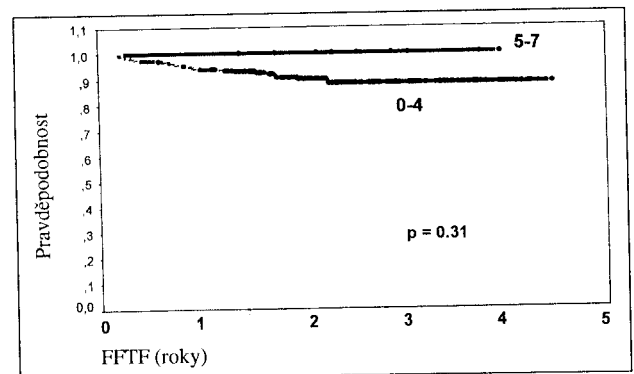
⑩ Prognostický index: rameno A - COPP/ABVD (DHSG 2/99)



⑪ Prognostický index: rameno B - BEACOPP bazální (DHSG 2/99)



⑫ Prognostický index: rameno C - BEACOPP stupňovaný (DHSG 2/99)

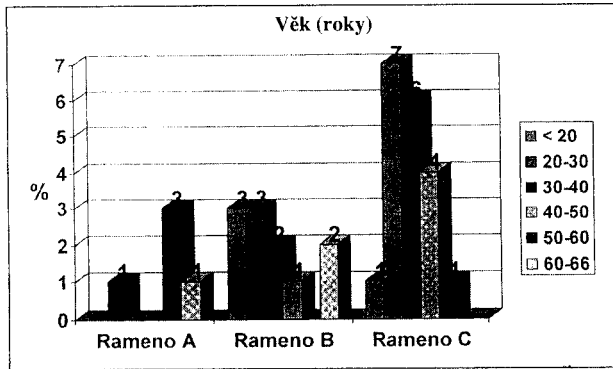


Průměrná doba sledování pacientů je 23 měsíců.

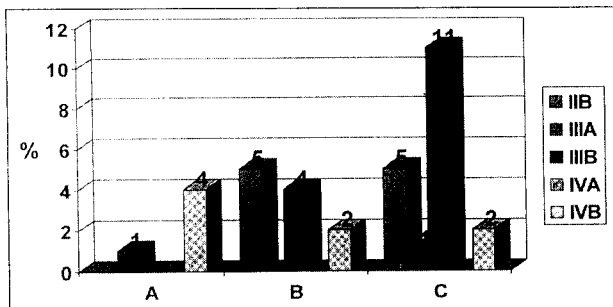
⑬ HD9 studie FN KV Praha - celkem 35 pacientů, z toho 20 randomizovaných (8/99)

	Rameno A	Rameno B	Rameno C
Celkem	5	11	19
CR	4	8	19
Progrese	1	3	—
† HD	1	2	—
† jiné příčiny	1 _{CR}	—	—
† sek. neoplázie	—	—	1
Salvage terapie	1	2	—

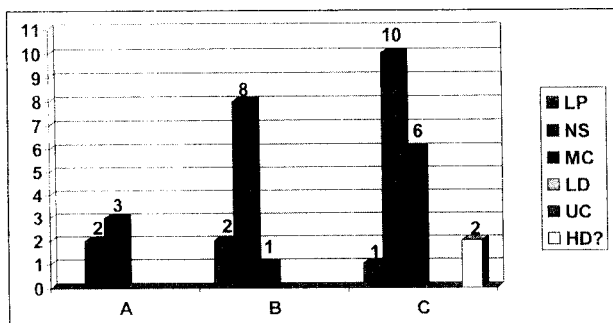
14 Charakteristika pacientů - věk (roky) - (FN KV Praha - 8/99)



15 Charakteristika pacientů - stadium - (FN KV Praha - 8/99)



16 Charakteristika pacientů - histologický typ - (FN KV Praha - 8/99)



17 Cena terapie

BEACOPP st. 4 pro pac. 75 kg; 1,8 m ²	
4 cykly (Neupogen 1,0 ml)	132 000 Kč (pouze cytostatika 44 000 Kč)
8 cyklů	264 000 Kč
+ cena podpůrné léčby (transfúze EM, žilní port, ATB odhadem max. 40 000 Kč)	
Cena léčby (kalkulováno bez radioterapie) pro 1 pac. asi 300 000 Kč.	
Iniciálně vyšší náklady, ale pouze 2 % progresí, výrazně méně salvage th a ASCT (cena až 1 000 000 Kč).	

2. generace pro pokročilá stadia HD, aktivní v letech 1988 - 1993, kde bylo rameno COPP/ABVD shodné s ramenem A studie HD9, studie BEACOPP PILOT spolu s BEACOPP RUNIN (1991 - 1993) a HD9 ukazuje nesignifikantně vyšší leukemogenní potenciál této terapie (9) - viz obr. 6. Dokumentováno je 11 sekundárních NHL a 4 solidní tumory v rameni A a B, 1

histiocytóza v rameni C (naš pacient). Hypoteticky je možno uvažovat, že tzv. kompozitní lymfomy jsou efektivněji ovlivněny ramenem C, které zamezí též indukci NHL, avšak intenzifikovaná terapie je více leukemogenní (9, 10).

Akutní toxicita léčby: Viz obr. č. 7 a 8. Sledování akutní toxicity ukazuje v rameni C výrazný nárůst myelosuprese ve všech cyklech. Oproti rameni B se asi zdvojnásobuje leukopenie WHO III, IV. Trombocytopenie a anémie je asi u třetiny pacientů v rameni C výraznější než v rameni B, zatímco počet infekčních komplikací je v obou ramenech srovnatelný. Počet trombocytopenií, které limitují dávku, přibývá významně od 3. cyklu (z 5 % ve 3. cyklu na 20 % ve 4. cyklu, dále zůstává stejný až do 8. cyklu), (8, 10).

Mezinárodní prognostický index pro pokročilá stadia HD: Viz obr. č. 9. Další, velmi důležitou a nezodpovězenou otázkou je časná identifikace pacientů, kteří po terapii recidivují (21, 23). Hasenclever analyzoval v mezinárodní studii zaměřené na definování prognostického indexu pro pokročilá stadia 23 studií, ve kterých bylo léčeno 5141 pacientů moderní polychemoterapií ± radioterapií. V těchto studiích bylo sledováno 20 faktorů (věk, pohlaví, histologie, stadium, mediastinální tu masa, inguinální postižení, orgánové postižení, B symptomy, albumin, sedimentace, alkalická fosfatáza, hemoglobin/hematokrit, leukocyty, lymfocyty, destičky, LDH, kreatinin).

Mezi nimi bylo identifikováno pouze 7 rizikových faktorů, které mají význam pro prognózu pacienta. Přítomnost každého z nich zhoršuje prognózu o 7-8 % při 5-letém sledování. Jsou to: věk > 45 let, mužské pohlaví, stadium IV, albumin < 40 g/l, hemoglobin < 10,5 g/dl, počet leukocytů > 15 · 10⁹/l, počet lymfocytů < 0,6 · 10⁹/l nebo 8% (13).

Rizikové faktory: asi 60 % hodnocených pacientů má 0-2 rizikové faktory, u 20 % jsou 3 rizikové faktory, 4 faktory má jen málo pacientů a jen několik má více než 4 rizikové faktory. Při sledování prognosticky nevýhodné skupiny (3 a více rizikových faktorů) není patrný žádný rozdíl v FFTF a SV u ramene B a C, zatímco rameno A výrazně diskriminuje v obou parametrech prognosticky nevýhodnou skupinu (viz. obr. č. 10, 11, 12). Chemoterapie BEACOPP snižuje tedy význam prognostických faktorů (8).

Dávka: Podaná dávka chemoterapie se v průběhu všech cyklů snižuje. Přesto je průměrná dávka podaná v 8. cyklu intenzifikovaného ramene C vyšší než náležitá dávka v rameni B. Srovná-li se v 8. cyklu průměrná podaná dávka v rameni C s průměrnou podanou dávkou ramene B, je stále ještě 1,5 krát vyšší (8).

Naše výsledky

V letech 1995 - 1998 bylo léčeno podle protokolu studie HD9 ve FN KV 35 pacientů s primárním onemocněním HD (z toho 20 randomizovaných ve studii DHSG) - viz obr. č. 13. Charakteristika našeho souboru: věk, stadium, histologický typ - viz. obr. 14, 15, 16. **Medián sledování našich pacientů je nyní 23 měsíců.** Naše výsledky odpovídají výsledkům celé DHSG, avšak pro poměrně nízké počty pacientů nejsou statisticky hodnotitelné.

V rameni A (5 pacientů): CR bylo dosaženo u 4 pacientů, jeden 64 letý pacient pro toxicitu léčbu nedokončil, zemřel v kompletní remisi 4 měsíce po skončení terapie na pneumonii, 1 pacientka zemřela na základní onemocnění (progredovala po primární i salvage terapii).

V rameni B (11 pacientů): 8 pacientů se nachází v kompletní remisi, 3 pacienti progredovali: jeden zemřel na fulminantní progresi onemocnění, která nastala v průběhu radioterapie (masivní infiltrace jater tumorem, hepatorenální selhání), další dvě pacientky prodělaly salvage terapii + vysokodávkovanou chemoterapii (HDT) následovanou autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT), jedna z nich zemřela 13 měsíců po transplantaci na progresi onemocnění, další je nyní těsně po skončení této léčby.

V rameni C (19 pacientů): 18 pacientů je v CR, jeden 26letý pacient zemřel na maligní histiocytózu z Langerhansových buněk. Iniciálně se jednalo o pragra nulom, stadium IIIBE. Pacient byl 14 měsíců po skončené primární terapii operován pro hemoperitoneum. Příčinou byla spontánní ruptura sleziny, která byla infiltrována bílou, až kašovitou nádorovou tkání. Vzhledem k morfolo gickému obrazu buněk a imunohistochemickému průkazu pozitivitu CD 1a a proteinu S 100 byl histologicky nález klasifikován jako Langerhansova histiocytóza (LCH). Tento nález byl verifikován v centru referenční patologie ve Würzburgu (Prof. H. K. Müller-Hermelink). Podrobným vyšetřením byla prokázána abdominální lymfadenopatie, infiltrace jater, kostní dřevě a kostí (postižené obratle Th 2+3). Tři týdny po operaci se objevily vysoké horečky a extrémní únava. Pacient byl léčen podle protokolu Rakousko-německé skupiny pro LCH prednisonem, etoposidem a vinblastinem s následnou analgetickou paliativní radioterapií postižených obratlů. Pacient zemřel 2 roky od začátku léčby pro primární onemocnění HD a 10 týdnů po manifestaci LCH na difuzní, masivní krvácení do žaludku. Pitva neprokázala HD. Reziduální infiltrace LCH byla nalezena v krčních, hrudních a abdominálních uzlinách a v kostní dřevě. Patologové zjistili též pseudolobární pneumonii.

Praktické údaje

Chemoterapie BEACOPP stupňovaný (rameno C) začíná stupněm 4. Dávka se redukuje o jeden stupeň, je-li leukopenie WHO st. IV delší než 4 dny, při všech ostatních toxicitách WHO stupně IV nebo při prodloužení intervalu terapie o 2 týdny. Dávka se redukuje na stupeň 0 (bazální schéma) při výskytu výše jmenovaných toxicit ve dvou následujících cyklech. V našem souboru byla provedena redukce dávky z důvodu toxicity terapie u 59 % pacientů. Avšak ještě ve 4. cyklu mělo 70 % pacientů stupeň 4, 12 % stupeň 3, v 8. cyklu 41 % stupeň 4, 12 % stupeň 3.

26 % pacientů ramene C dostalo během terapie **transfuzi trombocytů**. Pro **výrazný anemický syndrom** (obvykle při hodnotách HB pod 8,0 g/dl) bylo nutno u pacientů od 2. - 4. cyklu v rameni C podat v každém cyklu minimálně 2 vaky erytrocytární masy (EM). Při léčbě našich pacientů bylo podáno v průměru 13 EM na jednoho pacienta (2 - 26 EM). Nejvíce transfuzí dostali naši první pacienti, kteří byli celou léčbu hospitalizovaní a prodělali četné nosokomiální infekce. U 5 pacientů, léčených chemoterapií BEACOPP stupňovaný, jsme aplikovali erythropoetin v dávce 10 000 IU 3x týdně od 2. cyklu chemoterapie. U těchto pacientů se snížila potřeba substituce erytrocytů v průměru na jednu transfuzní jednotku na pacienta. Vzhledem k vysoké ceně nebylo možno tuto léčbu, zlepšující kvalitu života, poskytnout dalším pacientům.

Chemoterapie BEACOPP je na našem pracovišti již třetí rok téměř u všech pacientů od počátku vedena ambulantně (výjimku tvoří pacienti ze vzdálenějších lokalit ČR, kteří jsou hospitalizováni pouze 1.-3. den každého cyklu). K hospitalizaci jsou přijímáni jen pacienti s komplikacemi (febrilní neutropenií,

o jediné s komplikovaným průběhem herpes zooster). Ambulantně léčení pacienti mají podstatně méně infekčních komplikací než pacienti, které jsme hospitalizovali. Došlo tím k výraznému snížení nákladů na podpůrnou léčbu. Za poslední téměř 3 roky jsme měli pouze 5 hospitalizací pro febrilní neutropenii a jednu těžkou septickou komplikací, která byla intenzivní terapií zvládnuta.

Diskuse

Chemoterapie BEACOPP znamená zvýšení účinnosti léčby, méně progresí a pravděpodobně i lepší dlouhodobé přežití pacientů. BEACOPP snižuje význam prognostických faktorů (7, 8, 9, 24, 25). Eskalace dávek tří nejučinnějších cytostatik (doxorubicinu, cyclophosphamidu, etoposidu) dále zlepšuje výsledky terapie, efekt na dlouhodobé přežití je zatím neznámý. Potřebná eskalace dávky k dosažení efektu je možná. Akutní hematologická toxicita této terapie je značná, ale zvladatelná. Leukemogenní efekt je zatím stále nejistý, musí být pečlivě monitorován (výskyt je typický po 5-10 letech). **BEACOPP stupňovaný se stal novým standardem doporučovaným DHSG pro pokročilá stadia HD pro pacienty do 65 let věku.** BEACOPP bazální je testován v nové generaci studijních protokolů 4. generace DHSG v intermediálních stadiích (studie HD 11- aktivní od 1. 5. 1998), (8, 10, 11).

Stanford V je též významným protokolem, zlepšujícím prognózu pacientů s pokročilými stadii HD. Výsledky jsou však horší **u pacientů s třemi a více rizikovými faktory.** (8, 17). Právě pro tyto pacienty, dříve s bezvýchodnou prognózou, je chemoterapie stupňovaný BEACOPP efektivní. Toto je patrné právě na nízkém počtu progresí onemocnění (snížení o 10 %) - viz obr. č. 5.

Závěr

Z hodnocení studie HD9 vyplývá, že intenzita dávky chemoterapie koreluje s výsledky léčby (10). Chemoterapie stupňovaný BEACOPP je nákladná léčba (viz. obr. 17). Iniciálně vyšší náklady jsou však kompenzovány výbornými výsledky (pouze 2 % progresí, a nízkým počtem recidiv), a tedy menší potřebou záchranné terapie s HDT následovanou ASCT (náklady této léčby pro jednoho pacienta jsou až 1 000 000 Kč). Výrazné zlevnění znamená ambulantní způsob léčby, kdy pacienti jsou přijímáni pouze s komplikacemi. Důsledkem snížené expozice nemocničním nozokomiálům je méně komplikujících infekcí, což s sebou přináší nižší náklady na podpůrnou léčbu a důslednější dodržení intervalů jednotlivých cyklů, tedy menší nebezpečí snížení efektu léčby.

Děkuji prof. Dr. Volkeru Diehlovi, Dr. Ursule Paulus a dalším členům Sekretariátu DHSG z Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln za poskytnutí výsledků z posledního hodnocení studie HD9 (02/99) a materiálů přednesených na VII. International Conference on Malignant Lymphoma (2 - 5 June 1999, Lugano) a za souhlas s uveřejněním v časopise Klinická onkologie.

Literatura

1. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazol carboximid versus MOPP. *Cancer* 36, 1975, 222-259.
2. Bonadonna G., Valagussa P., Santoro A.: Alternating non-crossresistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *An Intern Med* 104, 1986, 739-746.
3. Canellos G. P., Anderson J. R. et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327, 1992, 1478-1484.
4. Comors J. M., Klimo P. al.: MOPP/ABV hybrid versus alternating

MOPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11, 1992, 317.

5. Diehl V.: Dose escalation study for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 66, 1993, 139-140.
6. Diehl V.: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: Therapiestudien für Erwachsene, 3. Auflage, Köln, 1. Mai 1995, 72-83.
7. Diehl V., Sieber M., Rüffer U. et al.: BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 8, 1997, 1-6.
8. Diehl V.: Ergebnisse der HD9- Studie: BEACOPP - der neue Standard beim Morbus Hodgkin? *Der Onkologe (Beilage)* 4, 1998, 1-3.

9. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al.: BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 16, 1998, 3810-3821.
10. Diehl V., Sieber M., Franklin J. et al.: Dose escalated BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease: promising results of the fourth interim analysis of the HD9 trial. *Ann Oncol* 10, 1999, Suppl. 3, Abstr. 061.
11. Diehl V.: German Hodgkin Study Group. Study protocols for primary treatment (HD10, HD11, HD 12), Third Edition, May 1999, Cologne.
12. DeVita V. T., Simon R. M., Hubbard S. M. et al.: Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 92, 1980, 587-595.
13. Hasenclever D., Diehl V.: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339, 1998, 1506-1516.
14. Hasenclever D., Löffler M., Diehl V.: Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 7, 1996, Suppl 4, 95-98.
15. Horning S. J., Rosenberg S. A., Hoppe R. T.: Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: An update. *Ann Oncol* 7, 1996, Suppl.4, 105-108.
16. Horning S. J.: Hodgkin's disease: The major Questions: Treatment of unfavorable and advanced-stage Hodgkin's disease. *Am Soc Clin Oncol* 1997, Educational Book E 13, 235-239.
17. Horning S. J.: Brief chemotherapy (Stanford V) and involved field radiotherapy are highly effective for advanced Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, 1998, Abstr. 59, 16a.
18. Löffler M.: Rationale for moderate dose escalation of primary chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rev* 12, 1997, 9-10.
19. Löffler M., Brosteanu O., Hasenclever D. et al.: Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 16, 1998, 818-829.
20. Marková J., Malinová B., Štřiteský J., Diehl V.: Léčba pokročilých stadií Hodgkinovy choroby podle protokolu Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG). Naše zkušenosti a výsledky. *Klin Onkol* 11, 1998, 50-54.
21. Proctor S. J., Taylor P. R. A.: Classical staging of Hodgkin's disease is inappropriate for selecting patients for clinical trials of intensive therapy: the case for the objective use of prognostic factor information in addition to classical staging. *Leukemia* 7, 1993, 1911.
22. Somers R., Henry- Amar M., Meerwaldt J., Carde P.: Treatment strategy in Hodgkin's disease. INSERM, John Libby Eurotext, London-Paris 196, 1990.
23. Strauss D. J., Gaynor J. J., Myers J. et al.: Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 8, 1990, 1173-1186.
24. Tesch H., Lathan B., Hasenclever D., Diehl V. et al.: The role of dose intensity for advanced stage Hodgkin's disease- studies of the German Hodgkin's Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 7, 1996, Suppl.3, 414A.
25. Tesch H., Lathan B., Riffert U., Diehl V. et al.: Escalation of dose intensity for advanced Hodgkin's disease using the BEACOPP regimen. *Blood* 88, 1996, Suppl.1, 2682 A.
26. Tesch H., Bohlen H., Wolf J., Engert A.: Pathogenese und Therapie des Hodgkin-Lymphoms. *Med Klin* 93, 1998, 82-90.
27. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al.: Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease. Ten-year results. *J Clin Oncol* 14, 1996, 1421-1430.

knihy

INTEGRATED CANCER MANAGEMENT - SURGERY, MEDICAL ONCOLOGY, AND RADIATION ONCOLOGY

TOROSIAN, M. H. (ED.)

Marcel Dekker, New York - Basel 1999

654 str., 91 obr., 65 tab., ISBN 0-8247-7195-8, cena 195,- USD

Editor knihy - známý americký odborník v onkologii - sestavil tuto pozoruhodnou knihu za spolupráce 78 odborníků z pracovišť v USA. Ve 24 kapitolách se pojednává o nádorech prsu, jícnu, žaludku, tenkého střeva, apendixu, tlustého střeva, rekta, pankreatu, jater, nadledvin, štítné žlázy a příštítných tělísek, dále o karcinomech, hodgkinských a nehodgkinských lymfomech, nádorech měkkých tkání, melanomech, nádorech plic, maligních mesoteliomech, nádorech mediastina, naléhavých onkologických případech, imunoterapii, výživě a změně životního stylu jako podpory onkologické péče a v závěru knihy o molekulární biologii solidních nádorů prsu, tlustého střeva a prostaty.

Kapitoly jsou organizovány podle klinické klasifikace opírající se o biologii nádorů, anatomii, patofyziologii a prognostické faktory důležité pro rozhodování o léčbě. Jednotlivým rysem textu je autorova snaha o výklad účinné integrace multidisciplinárního ošetřování onkologických nemocných - kolektiv autorů u většiny kapitol sestává ze zkušeného chirurga, onkologa a radioterapeuta. Stručná a jasná pojednání mají shrnující charakter s důrazem na kritické body rozhodování o léčbě. Biologie nádorů je diskutována z hlediska její klinické úlohy při vytváření multidisciplinárního léčebného plánu. Jsou popsány chirurgické zákroky a volba z mnoha alternativ založených na stadiu a biologii nádorů. Je pojednáno o chemoterapii, hormonální terapii a radioterapii spolu s analýzou klinických prognostických faktorů, indikacemi k léčbě, toxicitou a odezvou nádorů. Části kapitol o terapii se zabývají ozařovacími technikami, používanými dávkami, režimy ozařování a morbiditou. Poměrně malou část kapitol zabírají poznámky o klinickém a základním výzkumu.

Skladba kapitol není příliš jednotná, v některých chybí pasáže o diagnostice, úvod a souhrn; rovněž dělení na podkapitoly není jednotné. I když literatura uvedená za každou kapitolou je poměrně bohatá, je v textu citována jen ojediněle; autoři kapitol se spíše snaží o formulaci v současné době převládajících názorů na jednotlivé metody léčby a jejich kombinaci v rámci multidisciplinárního přístupu. Rejstřík na konci knihy se zdá být příliš stručný vzhledem k rozsáhlosti problematiky.

Knihy je 20. svazkem v ediční řadě *Basic and Clinical Oncology*. V této řadě připravuje nakladatelství další knihy o nádorech spojených s AIDS, chronických lymfoidních leukémiích, nádorech u starších lidí aj. Adresa nakladatelství: Marcel Dekker AG, Hutgasse 4, Postfach 812, CH-4001 Basel, Switzerland. V. H.

NÁDORY MOČOVÉHO MECHÚRA

Diagnostika a léčba

Zostavovateľ a autor: Prof. MUDr. Dalibor ONDRUŠ, PhD

Autorský kolektív: MUDr. E. BOLJEŠIKOVÁ, CSc., Prof. MUDr. Ján BREZA, DrSc., Doc. MUDr. Štefan GALBAVY, CSc., Prof. MUDr. Michal HORNÁK, DrSc., Doc. MUDr. KLIMENT, CSc., MUDr. Peter KRÍŽAN, CSc.

Komplexne spracúvajúca problematiku nádorov močového mechúra - epidemiológiu, etiológiu, diagnostické postupy, klasifikáciu a liečbu. Je určená urológom, onkológom, patológom, radioterapeutom, praktickým lekárom, ako aj študentom lekárskej fakulty. Monografia vyjde v apríli 2000. Vydavateľstvo **Osvěta**, spol. s r. o. Osvoboditeľov 21, MARTIN.

Publikáciu si môžete kúpiť alebo objednať v SR: Knihkupectvo zdravotníckej literatúry, Špitálska 16, 811 08 Bratislava, KD Osvěta knihkupectvo, A. Kmeťa 22, 036 01 Martin, KD Osvěta knihkupectvo AHC, Trieda č. 1, 040 11 Košice; v ČR: Knihkupectví BESEDA, Na sádkách č. 18, 370 01 Č. Budějovice.

Počet stran 280, formát 130/200 mm, vazba V8 koženka. Predpokladaná prodajná cena 290,-Sk, 290,-Čk.

ZKUŠENOSTI S HORMONÁLNÍ LÉČBOU U POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

EXPERIENCE WITH THE HORMONE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER

MEDKOVÁ V., VAŇÁSEK J., FILIP S.

KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: V práci jsou shrnuty zkušenosti s léčbou inoperabilního nebo metastatického karcinomu prsu u 148 pacientek, z nich bylo 54 ve stádiu IIIA, 45 ve stádiu IIIB a 49 ve stádiu IV. Léčba pokročilého karcinomu prsu je závažným problémem v důsledku velkého počtu nemocných přicházejících v pozdních stádiích onemocnění a v důsledku diseminace i malých primárních nádorů. Přestože léčba je u většiny nemocných prováděna pouze s paliativním cílem, lze u značné části pacientek dosáhnout víceletého přežití. Zůstává však řada otázek ve volbě optimálního postupu systémové léčby. V našem souboru měly nemocné s pozitivní odpovědí na hormonální léčbu statisticky významně delší přežití ve srovnání se skupinou bez této odpovědi. Dalšími pozitivními prognostickými faktory v souboru byla lokalizace metastáz v měkkých tkáních a skeletu, relaps onemocnění za více než dva roky od diagnózy a přítomnost hormonálních receptorů v nádorových buňkách. Hormonální léčbu považujeme za významnou metodu v léčbě pokročilých stádií karcinomu prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, hormonální terapie, prognostické faktory

Summary: This article summarizes our experience with the treatment of inoperable or metastatic breast cancer in 148 patients: 54 of them were in stage IIIA, 45 in stage IIIB and 49 in stage IV. The treatment of advanced breast cancer is a serious problem because many patients come in the advanced stage and because of dissemination of small primary tumours. Although the treatment is mostly performed only with a palliative aim, it is possible to achieve long-term survival in a considerable number of patients. However there are many unclear questions remaining in the choice of the optimal systemic treatment (hormonal or cytostatic). In our set of patients, patients with a positive response to hormonal treatment survived significantly longer in comparison with patients without this response. Other prognostic factors in our set were the site of metastases in soft tissue or in the skeleton, relapse in more than two years from the time of diagnosis and the presence of hormonal receptors in the cancer cells. We consider hormonal treatment to be the most important modality in the treatment of advanced breast cancer.

Key words: breast cancer, hormonal treatment, prognostic factors.

Úvod

Karcinom prsu patří mezi nejzávažnější nádorová onemocnění ohrožující život žen ve vyspělých zemích. Odhaduje se, že v roce 2000 bude na světě přibližně 1 milion nově zjištěných případů a asi 400 000 úmrtí na toto onemocnění. Výskyt nádorů prsu již po řadu let stoupá. V západní Evropě je incidence 99/100 000 žen a představuje nejčastější příčinu úmrtí u pacientek s malignitami (3).

Chirurgická léčba, hormonální terapie, ozáření a chemoterapie představují hlavní léčebné modalitty. Hormonální léčbu karcinomu prsu poprvé použil Beaton v r. 1896, který provedl u ženy s diseminovaným nádorem ooforektomii a pozoroval regresi kožních metastáz. DeCourmelles popsala radiační kastraci jako léčebný postup již v r. 1905 (7). Později byly zavedeny další metody jako adrenalectomie nebo hypofyzektomie. U premenopauzálních nemocných bez ohledu na přítomnost receptorů byla pozorována odpověď ve 30-40 % případů, mortalita spojená s těmito operačními výkony však dosahuje 1-5 % (10). Z tohoto důvodu byly chirurgické metody s výjimkou kastrace nahrazeny v osmdesátých letech hormonální medikamentózní léčbou.

V minulosti byla používána řada estrogenních preparátů, které vedly k odpovědi ve 20-40 %. Na druhé straně přibližně 30 % nemocných mělo toxické projevy jako nauzeu, zvracení, děložní krvácení, tromboembolické příhody a srdeční selhání (10). Ke zlepšení výsledku hormonální léčby vedlo zavedení metod

pro stanovení hormonálních receptorů v nádorových buňkách a tím lepší výběr nemocných (1) a objevení méně toxických léků. V současnosti existuje řada účinných hormonálních preparátů, které jsou používány ve všech stádiích onemocnění. Jde o antiestrogeny, gestageny, inhibitory aromatáz, LHRH analoga a další méně obvyklé léky.

Endokrinní terapie dnes představuje hlavní léčebnou modalitu pokročilého nebo diseminovaného karcinomu prsu. Zlepšuje přežití nemocných, je dobře tolerována a má jednoduchou a nezatěžující aplikaci (3). Při léčbě nemocných v pokročilých stádiích choroby je třeba volit mezi různými alternativami hormonální nebo cytostatické léčby. V práci shrnujeme zkušenosti našeho pracoviště s hormonální léčbou u pokročilých případů karcinomu prsu.

Metodika

Hodnocený soubor zahrnuje 148 žen s diseminovaným nebo inoperabilním karcinomem prsu. Průměrný věk byl 61 let, premenopauzálních 43, postmenopauzálních 105. Byly léčeny komplexním postupem v němž byla kombinována léčba systémová a lokální s cílem dosáhnout prodloužení přežití a lokální kontroly onemocnění. U všech byla použita léčba hormonální, u 40% nemocných i léčba cytostatická, u všech byla použita radioterapie. Jako hormonální lék první volby byl použit tamoxifen, u premenopauzálních předcházela kastrace. Při vzniku rezistence na tamoxifen jsme do roku 1995 používali

inhibitory steroidní syntézy, v současné době používáme gestageny.

Do roku 1992 jsme jako chemoterapii I. řady používali kombinaci cyklofosfamid, metotrexát a fluorouracil (CMF) dle Bonnadonny (2). Od roku 1993 zahajujeme léčbu kombinací fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid (FAC) (8). Jako léčbu II. řady nebo paliativní chemoterapii jsme podávali řadu schémat, nejčastěji doxorubicin 20mg/m²/týden.

Ozáření bylo použito u všech nemocných. Předoperačně nebo samostatně jsme aplikovali dávku 60 Gy na primární nádor a 50 Gy na spádovou oblast s jednotlivou ložiskovou dávkou 1,8Gy při 5ti frakcích týdně. Pooperačně jsme aplikovali 50 Gy jednotlivou ložiskovou dávkou 1,8 Gy při 5 frakcích týdně na jizvu a spádovou oblast kobaltovým ozářovačem. Křivky přežití byly provedeny metodou podle Kaplan-Meiera. Soubor byl statisticky zpracován programem SOLO.

Výsledky

Graf č. 1 ukazuje význam odpovědi na hormonální léčbu pro délku přežití. Na hormonální terapii odpovídělo 66% a neodpovědělo 34% pacientek s měřitelnou chorobou. Medián přežití při klinické odpovědi na hormonální terapii je 328 týdnů, zatímco u nemocných neodpovídajících je 107 týdnů. Rozdíl obou křivek je statisticky vysoce signifikantní $p = 0,0001$. V našem souboru měly nemocné s pozitivní odpovědí na hormonální léčbu statisticky významně delší přežití ve srovnání se skupinou bez této odpovědi ($p = 0,001$).

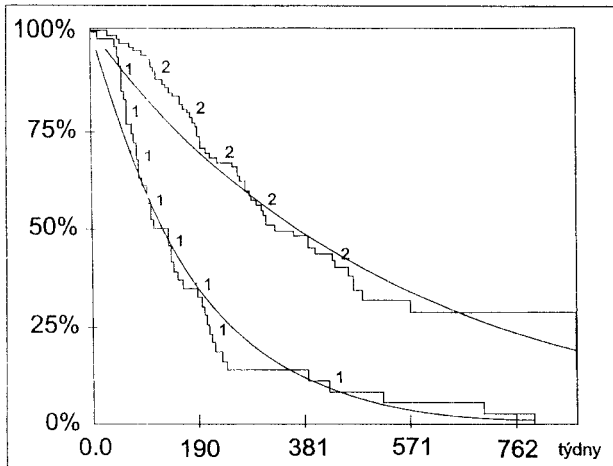
Nezjistili jsme statistický rozdíl mezi pacientkami u kterých byla použita chemoterapie oproti těm, kde jsme cytostatickou léčbu nepoužili.

Graf č. 2 ukazuje rozdíl mezi přežitím nemocných u nichž vznikl relaps do 2 let a u těch, kde vznikl po více než 2 letech. Sledovány byly pacientky u nichž primární léčba dosáhla lokální kontroly onemocnění. Pokud relaps vznikl do dvou let, byl medián přežití přibližně 114 týdnů, zatímco při relapsu za více než 2 roky byl medián přežití přibližně 357 týdnů, přičemž křivky přežití uvedených skupin se statisticky významně liší ($p = 0,0001$).

Graf č. 3 ukazuje rozdíl v prognóze nemocných s ohledem na lokalizaci postižení při rozsevu choroby. Významně déle žijí nemocné s postižením skeletu, měkkých tkání, pleurálním výpotkem nebo metastázami do kůže, než nemocné u nichž metastázy postihují mozek, plicní parenchym a játra. Rozdíl mezi oběma křivkami přežití je na úrovni statistické významnosti $p = 0,0009$.

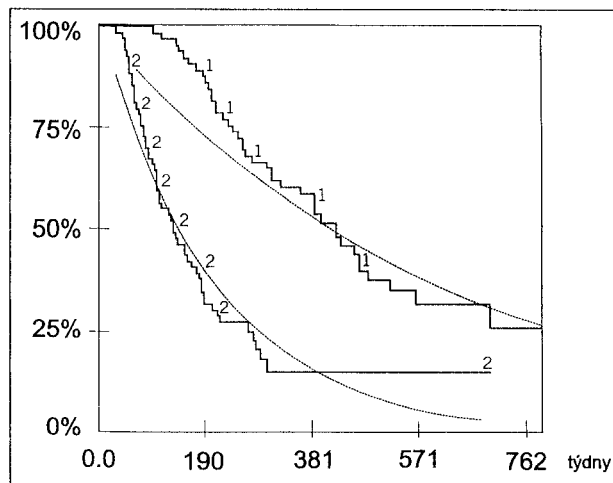
Graf č. 1:

Význam odpovědi na hormonální léčbu pro délku přežití
Křivka č. 1: Pacientky bez odpovědi na hormonální léčbu
Křivka č. 2: Pacientky s odpovědí na hormonální léčbu



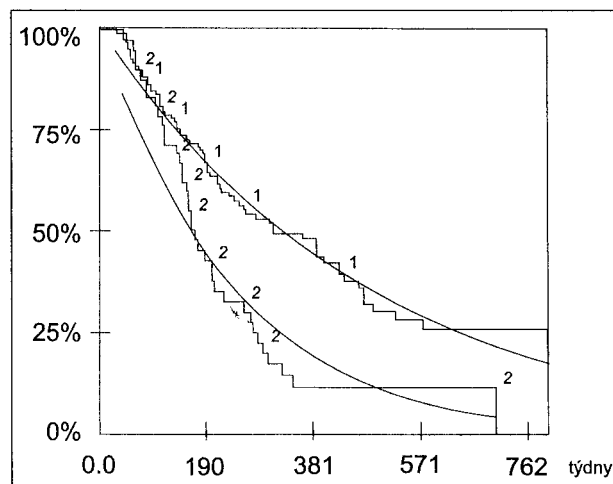
Graf č. 2:

Rozdíl mezi přežitím nemocných, u nichž vznikl relaps do 2 let, a u těch, kde vznikl po více než 2 letech
Křivka č. 1: Relaps po 2 letech
Křivka č. 2: Relaps do 2 let



Graf č. 3:

Rozdíl v prognóze nemocných s ohledem na lokalizaci postižení při rozsevu choroby
Křivka č. 1: Postižení skeletu, měkkých tkání, kůže, pleurální výpotek
Křivka č. 2: Orgánové metastázy



Diskuse

Pacientky s lokálně pokročilým karcinomem prsu v době diagnózy tvoří více než 10% všech nemocných a asi u 40% s časovou chorobou vzniká později diseminace. Přibližně 50% pacientek tedy vyžaduje léčbu pokročilého onemocnění. Prakticky žádné nemocné s diseminací nejsou vyléčeny, avšak každý onkolog zná řadu těchto nemocných s mnohaletým přežitím. Medián délky jejich života přesahuje 2 roky (3).

Přístup k terapii pokročilých nádorů prsu se stále mění. Cílem léčby je zabezpečit dlouhodobě dobrou kvalitu života (7) a pokud možno i jeho prodloužení.

U **lokálně pokročilých** nádorů kombinace chirurgické léčby a radioterapie může dosáhnout lokální kontroly onemocnění, ale jen málo ovlivňuje délku přežití. Adjuvantní a neoadjuvantní systémová léčba se proto staly běžnou součástí terapie pokročilého karcinomu prsu. Význam hormonální léčby pro prodloužení přežití u postmenopauzálních nemocných je jednoznačně prokázán. Lékem první volby je v současnosti tamoxifen (3).

Zatím jsou k dispozici pouze omezené informace o významu konvenční cytostatické léčby ve stádiu III. Publikované studie s použitím historických kontrol však svědčí pro zlepšení pře-

žití při jejím použití (9). V současné době je stále častěji používána vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací progenitorových buněk krvetvorby. Intenzivní cytostatická léčba je vhodná především u nemocných před menopauzou, s vysokým počtem postižených axilárních uzlin, případně negativními estrogenovými receptory. Definitivní stanovení úlohy této léčby však dosud nebylo provedeno. Po ukončení intenzivní chemoterapie je obvykle dlouhodobě podáván tamoxifen (5).

Diseminované karcinomy jsou na rozdíl od lokálně pokročilých inkurabilní. Cílem léčby je v tomto případě dosažení dobrého paliativního efektu s minimální toxicitou (7). Volba vhodného léčebného postupu závisí na charakteru postižení. Pacientky s postižením skeletu mají lepší prognózu než ty, kde jsou postiženy viscerální orgány (7,11).

Velkou roli hraje i doba od vzniku relapsu (6). V našem souboru měly oba tyto prognostické faktory vysoce signifikantní vliv.

Hormonální léčba je u většiny pacientek neefektivnější respektive nejméně toxickou metodou. V našem souboru měla pozitivní odpověď na hormonální terapii vysoce signifikantní vliv na přežití. Většinu našeho souboru ve shodě s literaturou tvořily ženy po menopauze, u nichž je pravděpodobnost odpovědi vyšší než u premenopauzálních (3).

Hormonální medikamentózní léčbu jsme zahajovali tamoxifenem. Mnoho klinických studií prokázalo jeho efektivitu, která se pohybuje mezi 16-52% u neselektovaných nemocných. Větší pravděpodobnost odpovědi mají nemocné s pozitivními hormonálními receptory (7). Na druhé straně jsou odpovědi na léčbu tamoxifenem pozorovány i u 10% nemocných s negativním vyšetřením na hormonální receptory. Existuje řada vysvětlení působení tamoxifenu u této skupiny nemocných (7). K pokusu o léčbu antiestrogeny i při negativitě hormonálních receptorů v nádoru jsou indikovány nemocné s dlouhým obdobím od primární léčby a bez metastáz ve viscerálních orgánech

(4,6). U nemocných před menopauzou je jako první hormonální léčba vhodná kastrace. Samotný tamoxifen je také účinný, avšak jeho efektivita je pravděpodobně po likvidaci funkce vaječníků vyšší (6). V současnosti je možné kromě chirurgické nebo radiační kastrace používat medikamentózní supresi LHRH agonisty (7).

Nemocné s časnou progresí po primární léčbě, s negativními hormonálními receptory a mnohočetným viscerálním postižením většinou odpovídají na hormonální terapii špatně a je u nich účinnější cytostatická léčba. Konvenční chemoterapie nepřináší významné prodloužení přežití, lze však dosáhnout zlepšení kvality života. Lepší kvalitu života docílují ve většině studií schémata založená na podávání nízkých dávek cytostatik v krátkých, obvykle týdenních nebo čtrnáctidenních intervalech (7).

U vybraných nemocných však jsou perspektivní vysokodávkované režimy chemoterapie s podporou hematopoetickými růstovými faktory nebo progenitorovými buňkami krvetvorby. U malého počtu takto léčených se předpokládá i možnost vzniku dlouhodobé kompletní remise. Definitivní zhodnocení účinnosti vysokodávkované chemoterapie však dosud není provedeno (12).

Závěr

V léčbě lokálně pokročilých a diseminovaných nádorů prsu existuje stále řada nejasností a rozporů. Přesto se klinik musí v konkrétní situaci rozhodnout o nejvhodnějším postupu. Naše zkušenosti potvrzují význam hormonální terapie i cenu prognostických faktorů pro stanovení pravděpodobnosti příznivého efektu této terapie. Je to lokalizace metastáz v měkkých tkáních a skeletu, relaps onemocnění za více než dva roky od diagnózy a přítomnost hormonálních receptorů v nádorových buňkách. Na druhé straně však lze identifikovat skupinu nemocných s malou pravděpodobností odpovědi na hormonální léčbu, kde je třeba volit léčbu cytostatiky.

Literatura

1. Bezwdowa W. R., Esser J. D., Dansey R. et al.: The value of estrogen and progesterone receptor determination in advanced breast cancer. *Cancer*, 68, 1991, 867.
2. Bonadonna G., Valagussa, P., Rossi A.: Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 5, 1985, 95-115.
3. Forbes J. F.: The control of breast cancer: The role of tamoxifen. *Semin. Oncol.*, 24, 1997, 5-19.
4. Goldhirsch A.: Breast cancer. In: Cavalli F., Hansen H. H., Kaye S. B.: *Textbook of medical oncology*. Martin Dunitz Ltd., London, 1997, 74.
5. Haas R., Schmid H., Hahn U. et al.: Tandem high-dose therapy with ifosfamide, epirubicin, carboplatin and peripheral blood stem cells support is an effective adjuvant treatment for high-risk primary breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 33, 1997, 372-378.
6. Harris J., Morrow M., Norton L.: Malignant tumors of the breast. In: DeVita Jr. V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. ed. *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, 1997, 1602.
7. Honig S. F.: Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Hellman S., ed. *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 674.
8. Hortobagay G. N., Ames F. C., Buzdar A. U. et al.: Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer*, 62, 1988, 2507-2516.
9. Hortobagay G. N., Singletary S. E., McNeese M. D.: Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M., Hellman S., ed. *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 593.
10. Muss H. B.: Endocrine therapy for advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res. Treat.*, 21, 1992, 15.
11. Perez J. E., Machiavelli M., Leone B. A. et al.: Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. *Am. J. Clin. Oncol.*, 13, 1990, 294.
12. Zujewski J., Nelson A., Abrams J.: Much ado about not... Enough data: high-dose chemotherapy with autologous stem cells rescue for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 90, 1998, 200-209.

MOŽNOSTI RADIOTERAPIE MALIGNÍ EPIDURÁLNÍ MÍŠNÍ KOMPRESSE

APPLICATION OF RADIOTHERAPY OF MALIGNANT EPIDURAL SPINAL CORD COMPRESSION

SOUMAROVÁ R.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: Radioterapie má své nezastupitelné místo v paliativní léčbě nádorových onemocnění. Maligní epidurální míšň komprese patří mezi nejzávažnější stavy v onkologii a vyžaduje velmi rychlou diagnostiku a terapii. Volba léčebné modalit je závislá na tom, zda k míšň kompresi došlo prorůstáním nádoru, kompresí obratlového těla nebo jeho fragmentem. V prvním případě je nejvhodnější léčebnou modalitou radioterapie, která má dle předložených literárních údajů zcela srovnatelné výsledky jako chirurgická dekomprese s následnou radioterapií. Pokud radioterapii indikujeme jako analgetickou, můžeme očekávat efekt až u 85 % pacientů. Čím rychlejší diagnosa, tím lepší odezva. U pacientů v relativně dobrém stavu s očekávaným přežitím je nejvhodnější klasická frakcionace, u pacientů s performance status větší než 2 a kratším očekávaným přežitím volíme kratší režimy s vyššími jednotlivými frakcemi.

Klíčová slova: bolest, epidurální nádory, míšň komprese, močová inkontinence, paraparéza, radioterapie

Summary: Radiotherapy has its own place in paliative treatment of oncological diseases. Malignant epidural spinal cord compression ranks among the most serious conditions in oncology and requires prompt diagnosis and therapy. The choice of therapeutic modality depends on whether the spinal cord compression is caused by the tumor expansion, vertebral compression or a dislocated vertebral fragment. In case of tumor expansion, radiotherapy represents the method of choice, according to the published data. Radiotherapy is indicated for analgetic purposes, and the effect can be expected in as much as 85% of patients. The sooner the diagnosis is established, the better the response. For patients in relatively good condition with longer survival expectation, the standard fractionation is the most suitable method. For patients with a performance status greater than two and shorter survival expectation, the shorter course with higher individual fractions is the most suitable method.

Key words: pain, epidural tumors, spinal cord compression, bladder dysfunction, paraparesis, radiotherapy

Maligní epidurální míšň komprese se objevuje u 5 až 10 % dospělých pacientů s maligním onemocněním a 3-5 % dětí s aktivním maligním procesem (1).

Mechanismem vzniku epidurální míšň komprese je růst metastázy z těla obratle do epidurálního prostoru nebo prorůstání paravertebrální masy přes foramina intervertebralis. Hematogenní vznik je řídký. Mezi nejčastější primární tumory se sklonek ke vzniku epidurální míšň komprese patří lymfom, myelom, karcinom plic, prsu, močového ústrojí a až 10 % tvoří tumory neznámého origa. Nejčastěji je postižena hrudní páteř (70 %), lumbosakrální oblast v 20 %, nejméně krční páteř (v 10 %).

Mezi prodromální příznaky epidurální míšň komprese patří bolest v zádech s nebo bez radikulárního dráždění, poruchy citivosti. Velmi závažnými symptomy jsou poruchy hybnosti ve smyslu paraparézy event. kvadruparézy, inkontinence. U posledně jmenovaných symptomů není již těžké stanovení diagnózy. Problémem je někdy včasná diagnostika u pacientů prodromálními příznaky onemocnění. Stanovení diagnózy se opírá o NMR, CT a zcela vyjimečně myelografii (2, 3, 4). Velmi důležité je rozlišení, zda ke kompresi nervů či míchy došlo kostními úlomky při kompresi obratle nebo měkkými tkáněmi (rostoucím tumorem).

K základním léčebným modalitám u maligní epidurální míšň komprese patří chirurgický výkon a radioterapie. Efekt radioterapie (RT) je založen na potlačení růstu a zničení nádorových buněk, potlačení populace osteoklastů a tím zabránění

zvýšené resorpce kostní tkáně. Populace osteoklastů je stimulována látkami, které jsou produkovány nádorovými buňkami. Pokud je iniciální léčbou dekomprese chirurgická, měla by být vždy doplněna radioterapií s odstupem 2-3 dnů od operace, s cílem ulevit od bolesti a zabránit opětovnému růstu tumoru. Úplné odstranění tumoru chirurgickým výkonem je málo pravděpodobné.

Celá řada studií z posledních let včetně randomizované studie amerických autorů (5) neprokazuje signifikantní rozdíl mezi chirurgickou léčbou s následnou RT a samostatnou radioterapií. Z tohoto důvodu je chirurgická léčba indikována u vybraných pacientů a přesná indikační kritéria jsou předmětem dalších studií. Patří k nim např. zhoršování neurologického nálezu během RT, dříve ozáření pacienti, apod. RT podpořená vysokými dávkami kortikoidů, které nasazujeme ihned po stanovení diagnózy epidurální míšň komprese, tak zůstává hlavní léčebnou modalitou. Terapeutický úspěch závisí na včasném stanovení diagnózy a urgentním zahájení léčby (6). RT je efektivní až u 85 % případů míšň komprese, která se objeví u radioresponzivních tumorů (mnohočetný myelom, zárodečné nebo lymfoproliferativní tumory)-(7). U ostatních tumorů, zvláště u karcinomu prsu, plic, prostaty je efekt závislý na stupni neurologického postižení, trvání symptomů, celkovém klinickém stavu. Pacienti bez neurologických známek míšň komprese, bez jiných známek metastatického postižení mají medián přežití 709 dní, výrazně klesá medián přežití na 90 dní u pacientů s bronhogenním

karcinomem (8). Nicméně prognóza u pacientů s inkontinencí a motorickými příznaky není tak pesimistická, jak se dříve předpokládalo. Podle prospektivní studie (2) u 153 pacientů s epidurální kompresí po radioterapii mohlo žít bez permanentního močového katetru 18 % z původních 57 pacientů, 37 % (21 ze 74) původně nechodících pacientů začalo chodit. Jiné studie uvádějí obnovení pohyblivosti u 10-30 % pacientů, u kterých se již objevila paréza v době diagnózy míšní komprese.

V radioterapii epidurální míšní komprese existuje řada frakcionačních schémat. Mezi nejčastěji užívanými patří frakcionační režim 40Gy/20 frakcí/4 týdny nebo 30Gy/10 frakcí/3 týdny. Studie italských autorů (9) srovnává dva frakcionační režimy u pacientů s míšní kompresí při karcinomu prostaty. První 3x5 Gy, 4 dny pauza, 5x3 Gy, s režimem 8Gy, 7 dní pauza, 8 Gy. Analgetický efekt u obou skupin byl popisován u 80% pacientů, vliv na motorické funkce závisel na stavu pacienta před zahájením terapie. U 46% pacientů došlo k obnovení motorických funkcí (11 z 24). 100% (20) pacientů původně chodících neztratilo tuto schopnost, 8% (3 z 8) po RT nepotřebovalo před léčbou nutný permanentní katetr, zatímco 100% pacientů (36) zůstalo kontinentních i po RT. Akutní nebo pozdní nežádoucí účinky léčby nebyly popsány. Studie opět zdůrazňuje včasnou diagnostiku onemocnění, která je velmi důležitým prognostickým faktorem. Analgetický efekt jednorázové-vyšší frakce zkoumá randomizovaný trial (10) srovnávající tři skupiny pacientů s epidurální míšní kompresí, kteří obdr-

želi ve skupině 1-4Gy, ve skupině 2-6Gy, ve skupině 3-8 Gy. Studie referuje signifikantní vyšší analgetický efekt ve skupině 3, čili jako minimální jednotlivá frakce bylo stanoveno 8Gy. Při této dávce byl i kratší čas mezi nástupem analgezie a skončením radioterapie (11).

Obecně platí, že u pacientů s PS (performance status dle WHO) větším nebo rovno 2, parézou, plegií, kratším očekávaným přežitím, je vhodný režim 2x8 Gy s jednotýdenní pauzou nebo jednorázově 8Gy. Analgetický efekt se udává u 60-80% pacientů. U pacientů v lepším celkovém stavu (PS < 2), delším očekávaným přežitím, volíme větší počet frakcí a vyšší celkovou LD.

Techniky RT jsou jednoduché-jedno přímé pole nebo 2 pole konvergentní. Zdrojem záření je kobaltový ozařovač nebo lineární urychlovač. Cílový objem zahrnuje tumorózní lézi s 5cm lemem (většinou + jeden obratel). Šíře pole 6-8 cm nebo dle plánovacího CT vyšetření.

Maligní epidurální míšní komprese je velice vážným stavem vyžadujícím urgentní diagnostiku a terapii. U radiosenzitivních nádorů se radioterapie stává hlavní léčebnou modalitou, zcela srovnatelnou s chirurgickou léčbou, nezatěžující pacienta náročnou přípravou před operací a poté vlastním chirurgickým výkonem. Vždy je nutné brát v úvahu stav nemocného a výslednou kvalitu života nemocného po léčebném zákroku. Z těchto důvodů by měla být indikace výsledkem rozhodnutí onkologického týmu: neurochirurg - ortopéd, radioterapeut, klinický onkolog.

Literatura:

1. Loven D., Grnsh M., Fenig G. E.: Malignant epidural cord compression. *Harefuah*; 131(11):457-62, 536 1996.
2. Helweg-Larsen S.: Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand*;94(4): 269-75 1996.
3. Maranzano E., Latini P., Beneventi S.: Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial. *Am J Clin Oncol*; 19(2):179-83 1996.
4. Huddart R. A., Bajan B., Law M.: Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol*; 44(3):229-36 1997.
5. Payne R., Gaughan E.: A randomized trial of radiation therapy alone versus best decompressive surgery plus radiation therapy for single site spinal cord compression. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*; 16:A275 1997.
6. Husband D. J.: Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*; 317(7150):18-21 1998.
7. Janjan N. A.: Radiotherapeutic management of spinal metastases. *J Pain Symptom Manage*; 11(1):47-56 1996.
8. Wagner W., Prott F. J.: Radiotherapy of epidural metastases with spinal cord compression. *Strahlenther Oncol*; 172 (11):604-9 1996.
9. Maranzano E., Latini P., Beneventi S.: Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer. *Tumori*; 84(4):472-7 1998.
10. Jeremic B., Shibamoto Y.: A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 42(1):161-7 1998.
11. Maranzano E., Latini P., Perrucci E.: Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;38(5):1037-44 1997.

informace

CENA LIGY PROTI RAKOVINĚ PRAHA

pro mladého vědce za nejlepší publikaci s onkologickou tematikou v roce 1999

Liga proti rakovině Praha je nevládní humanitární organizace, usilující o nádorovou prevenci, zlepšení kvality života nádorově nemocných, podporující finančně onkologický výzkum. Je členem mezinárodních organizací UICC a ECL.

Snahou Ligy je podporovat zejména mladé onkologické odborníky a vědce. Proto se Liga rozhodla založit při příležitosti oslav 10. výročí vzniku novou tradici a každoročně vyhlašovat soutěž pro mladé vědecké pracovníky, publikující v odborných časopisech práce přinášející nové onkologické poznatky. V tomto roce vyhlašuje 1. ročník soutěže. **Cena bude dotována částkou 50 000 Kč** pro nejlepší vědeckou publikaci s onkologickou tematikou.

Podmínky soutěže:

Přihlásit se může každý lékař či lékařka nebo vědecký pracovník či pracovnice **ve věku do 35 let** nebo kolektiv vedený mladým výzkumníkem, specializující se na onkologickou problematiku a publikující

o ní. Autorský materiál, který byl otištěn v období od 1. ledna do 31. prosince 1999 v některém z odborných časopisů v ČR nebo v zahraničí, spolu s přihláškou je nutno zaslat na adresu sídla Ligy ve 3 výtiscích nejpozději **do 30. června 2000.**

Přihláška by měla obsahovat tyto základní údaje:

- jméno přihlašujícího
- datum narození
- bydliště
- adresu zaměstnavatele
- specializaci (obor), ve kterém uchazeč pracuje
- 3 (tři) kopie publikované práce (prací).

Přihlášené publikované materiály budou zaslány oponentům a vítěze vyhláší výbor Ligy. Cena bude vyhlášena v listopadu a vítězi, případně vítěznému kolektivu, bude předána na slavnostním koncertu pořádaném Ligou.

Výsledky soutěže budou předány k publicitě v odborných i laických médiích. Autorovi vítězné práce bude slavnostně předán diplom a šek s finanční odměnou.

VLIV HUBNUTÍ NA KVALITU ŽIVOTA ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ A ÚLOHA MEGESTROL ACETÁTU

THE INFLUENCE OF WEIGHT LOSS ON QUALITY OF LIFE IN ONCOLOGIC PATIENTS AND THE ROLE OF MEGESTROL ACETATE

SALAJKA, F.

KLINIKA NEMOCÍ PLICNÍCH A TUBERKULÓZY FN

Souhrn: Kvalita života je v současné době uznávána jako jeden ze základních parametrů vypovídajících o závažnosti onemocnění a o úspěchu provedené léčby. Kvalita života, přesněji kvalita života spojená se zdravotním stavem, je ovlivněna velkým množstvím různých faktorů. Provedené studie přesvědčivě dokazují, že jedním z nich je i nechutenství a hubnutí. Mezi prostředky, jimiž je možné nepříznivý proces kachektizace zvrátit, patří i megestrol acetát. Ovšem jak ukazuje diskutovaný přehled literatury, výsledky dosud ojedinělých studií nepřinášejí jednoznačné informace o tom, jak se zpětně daří zlepšením tělesné váhy nemocného a jeho chuti k jídlu příznivě ovlivnit i jeho kvalitu života. Je zřejmé, že tato oblast zasluhuje další podrobné studium.

Klíčová slova: kvalita života, hubnutí, nechutenství, megestrol acetát

Abstract: The quality of life is recognised at present as one of the basic parameters bringing information on both the seriousness of disease and the success of the medical intervention. Quality of life, or more exactly health-related quality of life, is influenced by great number of reversal of the factors. Published studies have brought unambiguous evidence that anorexia and weight loss are to be counted among these factors. Megestrol acetate is one of the instruments enabling to reverse the unfavourable process of cachectization. However, the overview of the literature discussed here shows that the results of scanty studies performed till now fail to give clear information whether the improving of a patient's body weight and appetite also improves his quality of life. Obviously, this problem needs further and more detailed evaluation.

Key words: quality of life, weight loss, anorexia, megestrol acetate

Kvalita života je parametr, jehož důležitost byla rozeznána a přijata až během posledního období. Spolu se stále účinnější protinádorovou léčbou a prodlužující se délkou přežívání onkologicky nemocných vzrůstal zájem o to, jakou kvalitu toto prodloužení života nemocným přineslo, zda a do jaké míry jsou schopni z dosažených výsledků profitovat. Na druhé straně nové a účinnější způsoby léčby jsou často spojeny se závažnými a dříve jen ojediněle se vyskytujícími komplikacemi a vedlejšími účinky, což nastoluje otázku, nakolik jsou nemocní ochotni s vědomím možného zisku dalších několika týdnů, měsíců či let života tyto komplikace tolerovat.

Hodnocení kvality života je možné v této souvislosti chápat jako nástroj umožňující posoudit důsledky choroby a její léčby na nemocného z pohledu jeho subjektivního vnímání. I když se může zdát, že subjektivní charakter tohoto parametru zcela znemožňuje objektivní posouzení vnějším pozorovatelem, jsou v současné době k dispozici prostředky, jejichž pomocí můžeme získat zcela relevantní, přesné a navzájem srovnatelné údaje.

Kvalita života je podle současného konceptu považována za mnohorozměrnou veličinu zahrnující širokou škálu okruhů, které se různou měrou podílejí na ovlivňování kvality pacientova života, na formování pocitu jeho životní spokojenosti. Patří mezi ně oblast fyzického zdraví (např. příznaky onemocnění, vedlejší účinky léčby), funkční (úroveň tělesné výkonnosti, kognitivní stav, pracovní role, sexualita), psychologická (emoční spokojenost, emoční stres), sociální (rodinné a přátelské vztahy, zaměstnání, volný čas, finance), duchovní (smysl života, náboženské otázky) a další.

Složitost problematiky hodnocení kvality života nemocných ilustruje i skutečnost, že dosud není přijata všeobecně akceptovaná definice, co přesně pod pojmem kvalita života rozumíme. Je nutné si ovšem uvědomit, že mluvíme-li v medicíně o kvalitě života nemocných, obvykle takto označujeme kvalitu života spojenou se zdravotním stavem, neboť hodnocení celkové kvality života se všemi spolupůvodními aspekty (kromě zdraví např. rodina, finanční situace, osobní svoboda, bydlení a mnohé další) se dosud vzpírá exaktnímu měření. Jedna z výstižných definic charakterizuje kvalitu života spojenou se zdravotním stavem jako kvantifikaci důsledků nemoci na pacientův život a pocit životní spokojenosti formalizovaným a standardizovaným postupem (8).

Formalizovaný a standardizovaný způsob měření kvality života, zdůrazněný ve výše uvedené definici, nám zaručuje, že získané výsledky budou exaktní a navzájem srovnatelné, a to jak výsledky od různých nemocných navzájem, tak i výsledky získané u téhož nemocného v určitých časových

odstupech. Tohoto cíle je dosaženo použitím dotazníků, jejichž tvorba a následná validace podléhá složitým a přísným pravidlům.

Pomocí nástrojů hodnotících kvalitu života se dozvídáme informace, které jsou jinak nedostupné a které, jak bylo opakovaně prokázáno, není schopno s dostatečnou přesností odhadnout ani nejbližší okolí nemocného. Např. Sneeuw (14) porovnával v souboru 90 nemocných hodnocení celkové kvality života provedené samotnými nemocnými pomocí velmi jednoduché pětibodové stupnice s tímž hodnocením provedeným lidmi z jejich nejbližšího okolí (manžel/ka, ošetřující lékař apod.). Přes zmíněnou jednoduchost a hrubost tohoto testu bylo hodnocení shodné jen v 41% odpovědí. Podobnou zkušenost, týkající se odhadu změn kvality života v čase, publikoval Regan (12). Po měsíci léčby měli nemocní odpovědět jednoduchou otázkou – jak se změnila jejich kvalita života od poslední návštěvy lékaře. Jejich ošetřující lékaři se vyjadřovali ke změně toho, jak se pacient cítí. Z 36 získaných dvojic odpovědí byla shodná jen přibližně polovina, u 17 odpovědí bylo hodnocení rozdílné. Zdá se být typické, že lékaři většinou (ve 12 případech) nedocenili velikost potíží nemocného a domnívali se, že se cítí lépe než tomu ve skutečnosti bylo.

Kvalita života nemocných úzce souvisí s mnoha klinickými parametry. Opakovaně byla prokázána korelace mezi celkovou kvalitou života a rozsahem onemocnění, způsobem léčby, dosaženou odpovědí na léčbu, psychologickým stavem a mnoha dalšími parametry (3, 4, 5, 9, 10). Jedním z faktorů, který může subjektivní pocit životní spokojenosti do značné míry ovlivnit, je také přítomnost nechutenství a hubnutí.

Ačkoli se s kachektizací pacientů setkáváme nejčastěji v pokročilých stádiích choroby, ztrátu tělesné hmotnosti pozorují nemocní velmi často již době stanovení diagnózy. Např. v rozsáhlém souboru 1202 nemocných s karcinomem plic, který publikoval White (17), byly hubnutí s výskytem u 54% a nechutenství u 53% nemocných dominujícími příznaky, zatímco symptomy postižení respiračního traktu následovaly až s velkým odstupem – kašel u 41%, dušnost u 24%, hemoptýza a bolest na hrudi shodně u 16% nemocných. Podobně Hyde (7) uvádí v souboru 2000 pacientů hodnocených v rámci VALCG úbytek váhy jako druhý nejčastější příznak s 68% výskytem.

Opakovaně byl potvrzen nepříznivý vliv hubnutí na prognózu onemocnění. V recentní studii Andreyev (1) prokázal ve skupině 1555 pacientů s nádory gastrointestinálního traktu různé anatomické lokalizace, že u nemocných, u nichž došlo k poklesu váhy, byly signifikantně častěji přítomny komplikace léčby ($p < 0,0001$), horší odpověď nádoru na léčbu ($p = 0,006$), nižší performance status ($p < 0,0001$) a kratší celkovou dobu pře-

žití ($p < 0,0001$). Zdůraznil také vliv hubnutí na celkovou kvalitu života. Při použití dotazníku EORTC QLQ-C30 byla průměrná hodnota kvality života hubnoucích nemocných signifikantně nižší než pacientů bez ztráty váhy (53 vs 67, $p < 0,0001$).

Jedním z léků, který může nepříznivý proces kachektizace nemocného zvrátit, je megestrol acetát. Je to semisyntetický progestagen, u něhož byla opakovaně prokázána schopnost zvýšit celkovou tělesnou hmotnost a chuť k jídlu a také snížit výskyt nauzey a zvracení (13). Tento účinek byl poprvé pozorován jako vedlejší projev léčby metastatického karcinomu prsu, nicméně další studie ukázaly, že stejný efekt je dosažen u nemocných s maligními nádory různé lokalizace (15). Měření změn tělesného složení bylo potvrzeno, že zvýšení hmotnosti nemocného není jen důsledkem retence tekutin, ale je podmíněno tvorbou nové svalové i tukové hmoty (11).

Zprávy o ovlivnění kvality života nemocných podáváním megestrol acetátu jsou zatím ojedinělé, proto nepřekvapuje jejich nejednotné vyznění. Beller (2) podával 240 pacientům v pokročilém stádiu nádorového onemocnění randomizovaně placebo nebo megestrol acetát v dávce 160 nebo 480 mg/den po dobu 12 týdnů. U nemocných užívajících megestrol acetát byla hodnocena signifikantně vyšší chuť k jídlu a lepší celková nálada, ovšem při porovnání jednotlivých dávek léku byly tyto výsledky pozorovány jen u nemocných léčených 480 mg/den (oboje $p < 0,001$); výsledky u nemocných s nižší dávkou megestrol acetátu nebyly signifikantně odlišné od podávání placeba. Při hodnocení dosažené změny kvality života pomocí vizuální analogové škály nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi účinkem placeba a nižší dávkou megestrol acetátu stejně jako mezi nižší a vyšší dávkou léku. Rozdíl mezi placebem a megestrol acetátem v dávce 480 mg/den byl ovšem statisticky významný ($p < 0,001$).

Účinek dávky 160 mg/den megestrol acetátu a placeba porovnával Fietkau (6) u skupiny 61 nemocných s nádory hlavy a krku. Léky byly nemocným podávány po dobu 12 týdnů, t. j. během provádění radioterapie a dalších 6 týdnů po skončení léčby. V placebo skupině došlo během 12 týdnů ke zřetelnému poklesu průměrné váhy (z 63,6 kg na 60,4 kg) a tato tendence pokračovala i při hodnocení za 18 týdnů. Naproti tomu ve skupině léčené megestrol acetátem se během léčby podařilo udržet průměrnou váhu téměř na výchozí hodnotě (z 64,3 kg na 63,4 kg) a tato hod-

nota zůstala zachována i za dalších 6 týdnů. Stejný vývoj byl pozorován i v parametrech kvality života. Zatímco u nemocných, jimž bylo podáno placebo, se hodnoty charakterizující celkovou kvalitu života pozvolna snižovaly (za 18 týdnů celkem o 14%), u nemocných užívajících megestrol acetát nebyl podobný pokles pozorován (za 18 týdnů snížení o 4%). Vzhledem k velkému rozptýlu získaných hodnot však rozdíl nebyl statisticky signifikantní.

Vadell (16) použil u skupiny 150 nemocných s pokročilým karcinomem podobné schéma jako Beller. U nemocných s léčbou 480 mg megestrol acetátu denně pozoroval příznivý vliv na tělesnou váhu, která se zvýšila u 68% z nich, což bylo významně více než podíl nemocných se zvýšenou váhou ze skupiny léčené 160 mg megestrol acetátu denně (38%) nebo placebem (37%, oboje $p < 0,03$). Na rozdíl o výše jmenované studie však nepotvrdil významné změny kvality života dosažené podáváním megestrol acetátu v jakémkoli dávkování.

Ve studii Rowlanda (13) bylo 243 nemocným s malobuněčným karcinomem plic v extenzivním stádiu randomizovaně podáváno buď placebo nebo megestrol acetát v dávce 800 mg/den po dobu dvou let, přičemž na začátku tohoto období byli nemocní léčení chemoterapií a radioterapií. Z objektivních parametrů bylo u nemocných užívajících megestrol acetát dosaženo zvýšení tělesné hmotnosti (bez edémů) o nejméně 10% v 21% případů proti 7% nemocných s placebem ($p = 0,004$). V této skupině byl také pozorován signifikantně nižší výskyt anorexie ($p = 0,03$), nauzey ($p = 0,02$) a zvracení ($p = 0,02$), přičemž tento příznivý efekt byl nezávislý na případném současném užívání ondansetronu. Ovšem celková kvalita života, hodnocená pomocí vizuálního analogového skóre, zůstala v období prvních 200 dnů, kdy bylo toto hodnocení prováděno, nezměněna a přes vysokou aplikovanou dávku nebyl ani nalezen signifikantní rozdíl mezi účinkem megestrol acetátu proti placebu.

Dosavadní zkušenosti s tím, jak se příznivé účinky podávání megestrol acetátu (zvýšení tělesné hmotnosti, snížení anorexie, nauzey a zvracení) promítají ve změnách kvality života nemocných, jsou tedy zjevně zcela nedostatečné. Vystává zde nutnost věnovat tomuto aspektu zvýšenou pozornost a zahrnout hodnocení subjektivních parametrů pacientova pocitu celkové životní spokojenosti do dalších studií zaměřených na hodnocení účinků léčby megestrol acetátem.

Literatura:

1. Andreyev, H. J. N., Norman, A. R., Oates, J., Cunningham, D.: Why patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 34, 1998, 503 - 509.
2. Beller, E., Tattersall, M., Lumley, T., Levi, J., Dalley, D., Olver, I., Page, J., Abdi, E., Wynne, C., Friedlander, M., Boadle, D., Wheeler, H., Margie, S., Simes, R. J.: Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 8, 1997, 277 - 283.
3. Bleehen, N. M., Girling, D. J., Machin, D., Stephens, R. J. on behalf of the Medical research Council Lung Cancer Working Party: A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC) I: survival and prognostic factors. *Br J Cancer* 68, 1993, 1150 - 1156.
4. Buccheri, G.: Depressive reactions to lung cancer are common and often followed by a poor outcome. *Eur Respir J* 11, 1998, 173 - 178.
5. Fiedler, R., Neef, H., Hennig, H., Rosendahl, W., Lautenschläger, C.: Lebensqualität nach Pneumonektomie wegen Bronchialkarzinom. *Zentralbl Chir* 122, 1997, 327 - 331.
6. Fietkau, R., Riepl, M., Kettner, H., Hinke, A., Sauer, R.: Supportive use of megestrol acetate in patients with head and neck cancer during radio(chemo)therapy. *Eur J Cancer* 33, 1997, 75 - 79.
7. Hyde, L., Hyde, Ch. I.: Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 65, 1974, 299 - 311.
8. Jones, P. W.: Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax* 1991, 46, 676 - 682.
9. Kaasa, S., Mastekaasa, A., Naess, S.: Quality of life of lung cancer patients in a randomized clinical trial evaluated by a psychosocial well-being questionnaire. *Acta Oncol* 27, 1988, 335 - 342.

10. Liepa, A., Hayden, A., Cormier, Y., Palmer, M., Gregor, A., Denham, C., Sandler, A.: Predictors of baseline quality of life (QoL) scores for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients randomized to gemcitabine plus cisplatin or cisplatin alone. *Qual Life Res* 7, 1998, 626 - 627.
11. Loprinzi, C. L., Schaid, D. J., Dose, A. M.: Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 11, 1993, 152 - 154.
12. Regan, J., Yarnold, J., Jones, P. W., Cooke, N. T.: Palliation and quality of life in lung cancer; how good are clinicians at judging treatment outcome? *Br J Cancer* 64, 1991, 396 - 400.
13. Rowland, K. M., Loprinzi, Ch. L., Shaw, E. G., Maksymiuk, A. W., Kuross, S. A., Jung, S.-H., Kugler, J. W., Tschetter, L. K., Ghosh, Ch., Schaefer, P. L., Owen, D., Washburn, J. H., Webb, T. A., Maillard, J. A., Jett, J. R.: Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 14, 1996, 135 - 141.
14. Sneeuw, K. C. A., Aaronson, N. K., Detmar, S. B., Wever, L. D. V., Sprangers, M. A. G., Schornagel, J. H.: Evaluating the quality of life of cancer patients: assessments by patients, significant others, physicians and nurses. *Qual Life Res* 7, 1998, 665.
15. Tchekmedyan, N. S., Tait, N., Moody, M.: High-dose megestrol acetate: a possible treatment for cachexia. *JAMA* 257, 1987, 1195 - 1198.
16. Vadell, C., Segui, M. A., Gimenez-Arnau, J. M., Morales, S., Cirera, L., Bestit, I., Batiste, E., Blanco, R., Jolis, L., Boleda, M., Anton, I.: Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998, 21, 347 - 351.
17. White, V. L. C., Erout, C. D., Davison, A. G., Jones, G., Lamont, A., Trask, C.: Presenting features of lung cancer in the 1990s. *Eur Respir J* 10, 1997, 113S.

NEUVĚŘITELNÉ JUBILEUM

Zůstat v jednom zaměstnání na jedné židli po půl století - to se hned tak každému nepodaří. MUDr. Blanka Ptáčková nastoupila do brněnského Onkologického ústavu na Žlutém kopci 2. ledna 1950 a na gynekologickém oddělení zůstává dosud. Přezila patero změn názvu ústavu, sedm ředitelů přišlo a odešlo, změnilo se několikrát zařazení ústavu, měnili se i přednostové gynekologického oddělení, ale MUDr. Ptáčková zůstala. Zůstala oblíbená u svých nemocných pro svou neustálou péči a starost, pro svůj laskavý přístup i patřičnou odbornost. Svá pozorování a zkušenosti proměnila v přehršlí přednášek a publikací jak v cizině, tak i v tuzemsku. Většina se týkala výsledků léčebných gynekologických nádorů jak samotnou radioterapií tak i multimodálními postupy. Když nastupovala do ústavu, chemoterapie se teprve rodila a začínalo se s cyklofosfamidem. Dr. Ptáčková byla u všeho, co se od té doby v chemoterapii událo. Zažila první antracykliny, senzační tažení platiny, byla to ona, která poprvé v ústavu podala Taxol a později pracovala s topotecanem. Když přišla do ústavu, ozařovalo se kobaltem a prováděly se manuální aplikace radiových zářičů. Během svého působení v ústavu pak zažila stavbu pověstné stříbrné polokoule v zahradě onkologického ústavu a instalaci prvního betatronu, poté lineární urychlovače, experimenty s ozařováním v hypoxii a neutronovým zářením kalifornia až po Seletron. Spolupracovala s chirurgy i s radioterapeuty a pomáhala prosazovat multimodální postupy v onkologické léčbě. Spolupracovala s FIGO a její zásluhou byly výsledky léčby pravidelně publikovány v Annual Reportu. Přispěla také ke zlepšení metod jak diagnostiky tak i terapie těchto nádorů. Po celá léta si vedla „soukromou“ kartotéku, ve které dokázala kdykoliv najít cokoliv ze své dlouholeté praxe. Po celá léta patřila k těm nemnoha lékařům v ústavu, kteří osobně zažili případy, o nichž mladší kolegové četli už jen v literatuře. Přes přibývajících roky dr. Ptáčková neustále studovala a měla přehled o všem možném co bylo publikováno v zahraniční literatuře. Nepatřila k lidem, kteří byli vysíláni na kongresy za zásluhy ani k těm, kteří těžili ze spolupráce s farmaceutickými firmami. Přesto cestovala stále a navštívila řadu významných onkologických kongresů po celém světě. Jenže cestovala za své a na kongresy si brala dovolenou. Celá léta chodila do práce v 7 hodin ráno mezi prvními a odcházela zase v sedm, jenže večer a jako poslední. Po celá léta pracovala na lůžkové části gynekologického oddělení i na ambulanci a nebyla vyjímka, když vyšetřila za den 70 pacientek. V chodbách ústavu se už šelilo, ale před ambulancí dr. Ptáčkové stále čekaly i ty poslední pacientky až je dr. Ptáčková vyšetří a pomůže jim třeba jen i laskavým slovem a trochou porozumění. Bylo jí už přes sedmdesát, když dostala do pracovního počítače a začala na něm psát své přednášky a články a dělat výkaznictví pro pojišťovnu.

Léta jsou neúprosná a v určité chvíli i brilantní chirurg pozná, že už nedrží skalpel tak jistě jako kdysi. Ani dr. Ptáčková už neambuluje denně od rána do pozdního večera a nechodí po večerech kontrolovat jak kapou infuze cytostatik. Přesto každý den, jako celá léta přichází do svého ústavu, kam nastupila právě před padesáti lety.

Za všechnu tu práci a obětavost jí patří dík nás všech, kolegů bývalých i současných, pacientek žijících i těch, které již odešly. Přejeme paní doktorce Ptáčkové ještě dlouhá léta ve zdraví a spokojenosti.

Za všechny

MUDr. Miloš Konečný, CSc., bývalý primář radioterapie
MUDr. Zdeněk Tesářík, bývalý primář gynekologie

INTERNETOVÉ STRÁNKY ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI A MOŽNOSTI VYUŽITÍ V PRAXI.

J. ŽALOUDÍK, L. PETRUŽELKA, J. VORLÍČEK, P. KLENER
Brno - Praha

V říjnu 1999 vstoupila Česká onkologická společnost na internet svými stránkami <http://www.linkos.cz>, které pomohla zajistit na základě smluvního vztahu s ČOS a ČLS JEP firma AstraZeneca. Název domény LINKOS vznikl z anglického „link oncological society .czech“, tedy „spoj se s onkologickou společností“, a také proto, že zkratka COS byla již dříve obsazena doménou jiné komerční společnosti. Za půlrok své existence zpřístupňují tyto stránky členům ČOS i celé veřejnosti nesrovnatelně více informací, než se kdy v historii podařilo shromáždit ve svazcích časopisů, brožur, kongresových abstrakt, pozvánek, a korespondence v celé onkologické obci. Přesto je to pouze malá ukázka potenciálu této formy komunikace, jehož rozvinutí nás teprve čeká. Tento informační potenciál může rozšiřovat kdokoli z členů ČOS. Protože bariéry v elektronické informatice a komunikaci nejsou již technického, nýbrž ryze subjektivního a psychologického rázu, cítíme potřebu při každé příležitosti velkých onkologických meetingů nyní již hlavní komunikační médium ČOS inzerovat, vysvětlovat a získávat pro jeho užívání naše členy, stejně jako ostatní kolegy i laickou veřejnost. Jsme přesvědčeni, že další dotváření je již věcí celé České onkologické společnosti. Není žádný důvod, proč by všechna onkologická pracoviště v ČR nemohla na těchto stránkách inzerovat svou strukturu, lokální kontakty pro potřebu veřejnosti jako jsou třeba ambulantní hodiny jednotlivých specialistů, nabízet své programy, publikace, odborné semináře a konference a případně i vytvářet platformu pro společné konzultace praktických problémů v organizaci onkologie i v individuální odborné péči. Ti, kdo již elektronickou komunikaci užívají potvrdí jak se zprvu ostýchavý a neosobní způsob komunikace rychle mění v praktickou a operativní formu výměny informací, která nakonec mezilidské kontakty rozšiřuje a upevňuje. Internetová komunikace není „třešinkou na dortu“, které se oddávají pouze ti hravější a méně vytížení, nýbrž vbrzku již součástí profesionality lékaře. Zatím si umíme webové stránky nalézt a číst, méně již se umíme podílet na jejich tvorbě a dosud je neumíme využívat pro praktickou komunikaci k dosažení konkrétních cílů. Ostatně i společné cíle je třeba ujasnit, diskutovat a deklarovat než je jako odborná společnost přijmeme za své. Také okolní dění nás nutí reagovat rychleji než dříve.

Na hlavní webové stránce ČOS nacházíte nabídku v řadě na horním okraji a ve sloupci na levé, částečně i pravé straně hlavní plochy, kde je v centru umístěn uvádějící dopis předsedy ČOS. Kliknutím na vybranou rubriku se otvírají další strany s požadovaným obsahem nebo s odkazy na další internetové adresy, které již přímo otvírají celou síť stránek dalších onkologických institucí a informací. V rubrikách najdete **Odborné akce** a **Vzdělávání v onkologii** s aktualizací pozvánek na plánované akce. Vlastně bychom již rozesíláním pozvánek nemuseli plýtvat papírem, časem ani poštovním. Rubrika **Pojišťovna a MZ ČR** vám zprostředkuje kontakt do tvrdé reality těchto institucí. Naopak osvětlení a toulání nepřebornými zdroji onkologických informací ve světě nabízí hned vedlejší rubrika **Onkologie na internetu**. Najdete zde množství spojení na onkologické organizace ve světě a jejich prostřednictvím obrovské databáze onkologických informací. Rubrika **Nabídka firem** je výzvou především našim partnerům z farmaceutického průmyslu, firmám zabývajícím se medicínskou

a laboratorní technikou, protetikou a rehabilitací, biotechnologiemi, případně všem, kteří ve své produkci pomysleli na onkologicky nemocného, včetně jeho osobního života, potřeby fyzické relaxace i psychické pohody. Zatím není tak aktivní jak bychom si přáli a jak bychom od svých marketingově vyzrálejších partnerů očekávali. **NOR** čili Národní onkologický registr je rubrikou, která informuje v odkazech o trendech a proporcích v incidenci, mortalitě a léčbě zhoubných nádorů zjištěných z onkologických hlášení, která již po celá desetiletí povinně vyplňujeme. Výbor ČOS i Rada NOR od letošního ledna podnikají kroky pro konkrétní formy zpřístupnění a zviditelnění onkologických dat. Rubrika **Diskuze** bude tím, co učiní stránky vskutku živými až se na internetu diskutovat osmělíme a naučíme. **Standardy a koncepce** jsou rubrikou, v nichž by mělo být uloženo to, na čem jsme se již dohodli a co pokládáme za nutný základ racionální onkologické péče. **Hledání a Mapa webu** technicky usnadňují orientaci na stránkách ČOS.

Ve sloupci vlevo najdeme organizační rubriky **Organizační struktura**, **Adresář** a **Výbor ČOS** pro kontaktní adresy v rámci ČOS. **Casopis ČOS** je samostatnou rubrikou časopisu Klinická onkologie s obsahem i plnými texty recentních ročníků. Standard časopisu se v posledních letech zvýšil, stejně tak zájem přispívajících a časopis aspiruje po dvouleté čekací době letos na zařazení do sítě excerptovaných odborných časopisů, což opět zvýší jeho přitažlivost pro autory i čtenáře. Rubrika **Volby do ČOS** bude využíván podle aktuální potřeby. **Onkologická centra** jsou nabídkou pro inzerci vlastních webových stránek velkých onkologických pracovišť. Zatím jsou zde uvedeny adresy brněnských zařízení Univerzitního onkologického centra (UOC) a Masarykova onkologického ústavu (MOU), otvírají se stránky pražské Onkologické kliniky VFN Na stránkách UOC stojí za obecnou pozornost oddíl prezentací s rubrikou České myelomové skupiny, Centra informatiky a analýz UOC, což je první softwarové a biomatematické pracoviště věnující svou činnost pouze onkologické problematice, a oddíl Dětská onkologie, který představuje komplexní a praktickou informaci pro rodiče dětí s onkologickým onemocněním. Na stránkách MOU zaslouží pozornost především analýzy přežití onkologických pacientů zpracovaná z dat NOR, kde lze najít grafické i číselné zpracování tohoto významného ukazatele u všech hlavních onkologických diagnóz včetně srovnání výsledků České republiky s evropskými státy. **Regionální onkologie** je rubrikou připravenou pro všechna onkologická pracoviště a jejich součinnost na úrovni krajů nebo přirozených spádových oblastí. Měla by pomoci také organizační práci krajských onkologů, kteří jsou zatím limitováni ve své činnosti neujasněnými kompetencemi a instrukcemi z MZ ČR. V této oblasti očekáváme rovněž vbrzku posun. **Sekce pediatrické onkologie** a **Sekce chirurgické onkologie** poskytují prostor zatím dvěma odborným sekcím ČOS, které se soustřeďují na činnost specifických skupin onkologicky angažovaných odborníků pro posílení onkologické sítě a integrující role ČOS. V rubrice Cena ČOS je zřejmá práce každoročně oceňovaná ČOS jako nejvýznamnější v oboru v daném roce. V roce 1999 tuto cenu právem získala skupina, která prokázala schopnost zorganizovat

v České republice kooperativní multicentrickou studii a ukazuje tak cestu k efektivní odborné spolupráci v naší onkologické obci. Rubriky **Oznámení výboru** a **Novinky** značně zvyšují komunikační potenciál v rámci ČOS. Představují aktuální život České onkologické společnosti a onkologie, které bude nutné pravidelně sledovat. Operativně jsou rubriky zařazovány i na pravý okraj plochy. V současnosti zde najdeme formulář **Příhláška do ČOS**, **Nabídka stipendia** a informace o **ECCO11**.

Dotváření stránek je otevřeno nejen příspěvkům do stávajících rubrik, nýbrž i námětům na nová témata nebo rubriky, které mají předpoklad být účelné a funkční. Více informací a kontaktů bychom přivítali i z oblasti základního onkologického výzkumu, pregraduálního a sesterského onkologického vzdělávání, onkologické prevence a osvěty. Zkrátka, na internetových stránkách vás i nás čeká spousta každodenní práce. Webové stránky ČOS jsou v roce 2000 realitou, trvalou výzvou a již současným, hlavně však budoucím pomocníkem onkologů, kteří prožili.

SEKCE CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

Za podpory výboru České onkologické společnosti vzniká **sekce chirurgické onkologie jako zájmová skupina chirurgických oborů při České onkologické společnosti ČLS JEP**. Vítání jsou zástupci všech chirurgických oborů, kteří se v rámci své specializace aktivně podílejí na péči o onkologické pacienty, chtějí spolupřevést klinickou onkologii jako multidisciplinární obor a posilovat vazby i komunikaci s nechirurgickými obory onkologie. Postupně budete nacházet další informace na webových stránkách ČOS <http://www.linkos.cz>.

Své přihlášky obsahující *jméno a příjmení, titul, rodné číslo, adresu pracoviště, specializaci, telefon, fax a e-mailovou adresu* odesílejte na adresu: Doc. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Univerzitní onkologické centrum, koordinační pracoviště, Kamenice 3, 625 00 Brno, nebo faxem na 05-4319 3900 nebo e-mailem na zaloudik@med.muni.cz.

Uveďte také, prosím, máte-li zájem o standardní členství nebo jste-li ochotni aktivně přispět k organizaci sekce, zejména v počátcích její činnosti. Vyznačte, jste-li již členy české onkologické společnosti. Těm, kteří dosud členy ČOS nejsou, bude přihláška do ČOS zaslána. Členství v sekci chirurgické onkologie je vázáno na členství v ČOS, avšak není spojeno s dalším poplatkem.

NOVARTIS & DĚTSKÁ ONKOLOGIE

V sobotu 17. června 2000 se bude v Mělníku konat I. ročník Mělnického triatlonu zdravotníků. Jedná se o triatlon dvoučlenných družstev zdravotníků i nezdravotníků., jehož výtěžek bude věnován dětské onkologii. Během sportovní akce bude na náměstí v Mělníku probíhat kulturní program. Pro další, podrobnější informace kontaktujte Klinikou dětské onkologie FN Motol Veroniku Riedlovou na tel. číslo 02/2443 6476 nebo 0603/826130.

onkologické společnosti

Zápis ze zasedání výboru České onkologické společnosti ČLS JEP

dne 20. ledna 2000.

1. Kontrola zápisu:
 - a) Kontaktní osoba pro spolupráci s ARCUS onko-centrem – prof. Vorlíček
 - b) LOGO společnosti ČOS. Do soutěže o logo společnosti byl podán jeden návrh, který bude vystaven na www.linkos.cz k připomínkování členům onkologické společnosti do konce března.
 - c) Historie onkologie – sběr dat stále trvá.
 - d) Zprávu o hospodaření ČOS vypracuje do konce února pokladník MUDr. Fischer.
 - e) Česká společnost podpory zdraví, bude domluvena schůzka s MUDr. Svěrákovou k dohodnutí podmínek spolupráce.
 2. Zpráva o jednání s radou NOR, Doc. Žaloudík.
Jednání se zúčastnili: Doc. Žaloudík, MUDr. Drbal, MUDr. Šmelhaus, MUDr. Fischer, MUDr. Jelínková.
 - a) Výbor ČOS bude iniciovat MZ ČR k vydání V.klasifikace TNM. Překlad je připraven. (Klener)
 - b) Prof. Vorlíček byl pověřen k otevření otázky kompetencí a ujasnění postavení regionálních odborníků na MZ ČR.
 - c) Mandatorní výstup činnosti NOR a počítačové zpracování dat. (16.3. 2000 v 10,30 hod. proběhne další jednání s radou NOR a demonstrace možné varianty softwaru.). Byla diskutována otázka analýzy přežití a jejího zpracování (do komise jmenována MUDr. Jelínková)
 3. Standardy: - zpracování došlých připomínek provede do března MUDr. Jelínková.
 4. ONKOFORUM. (volné sdružení firem podporujících preventivní akce a další aktivity v onkologii). Prof. Klener informoval výbor o vývoji a činnosti tohoto sdružení. Navázána spolupráce s nakladatelstvím PANAX s cílem monitorování zpráv s onkologickou problematikou v zahraničních médiích a zajišťování kompetentního posouzení jejich významu odborníky.
 5. Na www.linkos.cz budou zveřejněny.
 - a) Nabídka stipendia v zahraničí
 - b) The Seven International Symposium on Oncology Pharmacy Practice, Praha, 5.-8. srpna 2000
 - c) International Society of Nurses in Cancer Care, Oslo, 30 July-3 August 2000-01-20 International Oncological Symposium, Praha, 5.-6. března 2000.
 - d) Cena předsednictva ČLS JEP za nejlepší vědeckou práci 1999, která byla udělena prof. Klenerovi a prof. Vorlíčkovi.
 6. Korespondence:
 - a) Prof. Vorlíček, doc. Žaloudík, MUDr. Drbal vypracují návrh novely vyhlášky obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek.
 - b) MUDr. Drbal vypracuje oponentský posudek návrhu reorganizace struktury Bařovy nemocnice Zlín.
 - c) Prof. Klener bude kontaktovat prof. Dientsbiera – změna politiky podpory výzkumu v onkologii se zaměřením na podporu významných úkolů.
 7. Různé:
 - a) ČOS zaplatí členské příspěvky v EACR a obešle tyto členy složenkami na zpětné zaplacení příspěvku. Pokud členové EACR nejsou členy ČOS, budou vyzváni k přihlášení se k členství.
 - b) Do konce března prof. Klener připraví výroční zprávu ČOS za rok 1999, která bude poté rozeslána všem členům společnosti.
 - c) Prof. Klener informoval výbor o dvou kurzech s onkologickou tematikou, které se měly konat ve spolupráci s ČLK. Akce byly vzhledem k neadekvátnímu výběru lektorů navrženy ke zrušení. Zaslán dopis prezidentovi ČLK MUDr. Rathovi.
 - d) Podle seznamu firem zabývajících se výrobou a distribucí onkologických léčiv bude rozeslána nabídka k inzerci na internetových stránkách ČOS.
 8. Přijetí nových členů:

MUDr. Hýža Petr, chir.odd., Hustopeče
MUDr. Dušek Pavel, urolog.kl., Praha Motol
MUDr. Dědková Jarmila, chir.kl., Zlín
MUDr. Broul Marek, NSP, Teplice
MUDr. Špaček Jiří, gyn.kl., Hradec Králové
Doc. MUDr. Vokurka Jiří, CSc., chir.kl., Brno
MUDr. Kalvoda David, chir.kl., Olomouc
MUDr. Prošvic Petr, urolog.kl., Hradec Králové
MUDr. Louda Miroslav, urolog.kl., Hradec Králové
MUDr. Veselý Zbyněk, urolog.kl., Hradec Králové
MUDr. Všetíček Josef, chir.odd., Brno
MUDr. Rak Václav, chir.odd., Hustopeče
MUDr. Jandík Pavel, chir.kl., Hradec Králové
MUDr. Nazarčuk Alexander, chir.odd., Hustopeče
MUDr. Petera Jiří, KRTO, Hradec Králové
Prof. MUDr. Kašák Bohumil, CSc., chir.odd., Břeclav
MUDr. Tomanová Iva, CKO, Nový Jičín
MUDr. Ryšková Jarmila, CKO, Nový Jičín
Doc. MUDr. Leybold Jindřich, CSc., chir.kl., Brno
MUDr. Jandoušková Eva, chir.kl., Brno
Doc. MUDr. Skřička Tomáš, CSc., chir.odd., Brno
MUDr. Vedra Pavel, chir.amb., Brno
MUDr. Kovář Pavel, AstraZeneca, Praha
MUDr. Macek Petr, urolog.kl., Hradec Králové
MUDr. Dvořáček Petr, chir.odd., Hodonín
MUDr. Otaševič Alexander, chir. amb., Uherský Brod
MUDr. Klepetko Petr, onko. odd., Kolín
MUDr. Matoušková Michaela, urolog.odd., Praha
 9. Termín dalšího zasedání byl stanoven na 16. března 2000 (čtvrtek) ve 13.00 hod.
- Za ČOS:
Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
- Praha, 20. ledna 2000.

Zápis ze zasedání výboru České onkologické společnosti ČLS JEP

dne 16. března 2000

1. Kontrola zápisu: Zápis z minulého zasedání výbor schválil.
2. Výbor vyslechl informaci doc. Žaloudíka a zúčastněných členů výboru Dr. Fischera, Dr. Jelínkové, Dr. Šmelhause z jednání s radou NOR:
 - a) NOR zašle dopis ředitelům okresních nemocnic s informací o významu NOR a důležitosti vzájemné spolupráce.
 - b) Návrh na zakotvení NOR do koncepce oboru klinická onkologie.
 - c) Návrh přípravy software pro vizualizaci onkologických dat (SVOD) v radě NOR, který by měl sloužit zejména českým onkologům a definitivně zpřehlednit výstupy onkologických hlášení až do úrovně okresu. Tento projekt výbor ČOS podporuje.
3. 5. Vydání české verze Klasifikace zhoubných nádorů TNM – vydání zaplatí MZ ČR, v platnost vejde od 1. 1. 2001.
4. ČOS byla přijata za člena UICC. Zaplacením členského poplatku pověřen prof. Vorlíček.
5. MUDr. Fischer dodal zprávu o hospodaření ČOS za rok 1999. bude přiložena k výroční zprávě pro členy ČOS. K výroční zprávě bude přidána zpráva o činnosti pediatrické sekce (Šmelhaus) a průběhu vytváření chirurgické sekce (Žaloudík). Výroční zpráva bude členům ČOS zaslána v dubnu 2000.
6. Prof. Klener informoval výbor o probíhající korespondenci a znovuotevření diskuse s ministerstvem o zákonu vzdělávání. Návrh změny vyhlášky zákona o dalším vzdělávání vypracuje do 14-ti dnů doc. Petruželka.
7. ČOS navrhuje do vědecké rady MZ ČR : prof. Klener, prof. Vorlíček, doc. Petruželka, doc. Kavan.
8. ČLK požádala o návrh témat kurzů a přednášejících na druhý semestr 2000.
 - a) Koncepce oboru onkologie v ČR (Geryk – NOR, Beška – TNM, koncepce pediatrie – Kavan, chirurgické obory v onkologii – Rob, RTO – Stankušová)
 - b) Etické aspekty. Právní pohled. Legislativa. (přednášející budou upřesnění)
9. Výbor přebírá záštitu nad „Akcí Mladých onkologů“ konané ve dnech 9.-11-6. 2000. Téma: (10.6. – Novinky v léčbě urologických ca, 11.6. – Novinky v léčbě ca prsu), výbor preferuje přednášky mladých, dohledem nad touto akcí byla pověřena doc. Abrahámová.
10. Žádost MUDr. Štrofa o počtu pacientů v onkologické ambulanci vyřídí doc.Petruželka.
11. UICC Fellowships – bližší informace na , bude umístěno na stránky ČOS.
12. MUDr.A. Špírek – žádost o stanovisko ČOS k přiloženému podání Jany Koželské ve věci Pařížské charty proti rakovině zasláné do kanceláře ministra zdravotnictví. Výbor zaujal kladné stanovisko a informaci Pařížské charty zveřejní na internetových stránkách společnosti.
13. Žádost Ing. Fortýny o posouzení problematiky melanomu u prasat – není v kompetencích výboru danou problematiku posuzovat.
14. Výbor obdržel dopis pana Vaňáka s informací o nových léčebných a diagnostických postupech v onkologii, o svém přístroji „na léčbu rakoviny“ a o objevech v oblasti kvantové fyziky. Pan Vaňák požádal výbor o posouzení účinnosti nových metod..K tomuto ověření není ČOS kompetentní. Výbor panu Vaňákovi doporučil oficiální postup podle stanovených norem ČR: žádost podal na Státní ústav pro kontrolu léčiv, nebo ministerstvo zdravotnictví.
15. ONKOFORUM – prof.Klener informoval výbor o probíhající aktivitách onkofora. Pro osvětu a prevenci v onkologii budou zařazeny přílohy do regionálního tisku. Probíhá spolupráce mezi novináři a společností ve věci posouzení a zaujmutí stanoviska odborníka na zprávy vydávané REUTERS a ČTK. (zamezení šíření polopravdivých, matoucích nebo dokonce nepravdivých informací v oblasti onkologie.)
16. ČOS přebírá pro rok 2000 záštitu nad 4.Ostravskými dny paliativní medicíny. Dále však výbor bude podporovat pouze střídání s Dnem paliativní medicíny a to tak, že v roce 2001 BOD, v roce 2002 5. Ostravské dny, atd.
17. Cena Ligy proti rakovině Praha pro mladého vědce za nejlepší publikaci s onkologickou tematikou v roce 2000. Podmínky: věk do 35-ti let, autorský materiál zaslat ve třech výtiscích na adresu Ligy do 30.června 2000. Bližší informace na .
18. Výbor souhlasí s aktivitami AstraZeneca v rámci LINKOS (propagace LINKOSu na BOD, tištěný materiál, technická pomoc v řadách onkologů se zvládnutím práce na internetu, na.)
19. Výbor Č26.) OS stanovil podmínky pro zveřejnění reklamy farmaceutických firem na internetových stránkách společnosti.
 - a) uveřejnění loga firmy s odkazem na internetové stránky
 - b) jednostránková reklama formátu A4
20. Standardy – byly doplněny protokoly karcinom prostaty, karcinom čípku děložního, karcinom těla děložního. Budou zaslány k připomínkování doc. Robovi, doc. Novákovi, připomínky zpracuje MUDr. Drbal. Konečnou úpravu provede MUDr. Jelínková. Předpokládaný termín redakce konec dubna.
21. ESMO reprezentant - zástupcem byl navržen MUDr. Petr Karásek MOU Brno.
22. Přijetí nových členů:

MUDr. Stará Vlastimila, FTN Praha
MUDr. Abrahám Václav, Okresní nemocnice Pelhřimov
Prof. MUDr. Bubeník Jan, DrSc., Akademie věd ČR, Praha
MUDr. Donátová Zuzana, FTN Praha
MUDr. Lovečková Pavlína, Janssen Cilag, Praha
MUDr. Müller Vladimír, POKO Náchod
MUDr. Navrátil Bohuslav, Bařova nemocnice Zlín
MUDr. Skácel Tomáš, Praha 5
MUDr. Šachlová Milana, MOU Brno
Ing. Kobr Jan, DrSc., Akademie věd ČR, Praha
Prom.chem. Štorková Jitka, CSc., Akademie věd ČR, Praha
Prof.RNDr. Svoboda Jan, DrSc., Akademie věd ČR, Praha
Doc. MUDr. Vokurka Jiří, FNUSA Brno
Doc. MUDr. Jonák Jiří, DrSc., Akademie věd ČR, Praha
RNDr. Tuháčková Zdena, CSc., Akademie věd ČR, Praha
Mgr. Šimová Jana, CSc., Akademie věd ČR, Praha
MUDr. Vetchá Hana, MOU Brno
MUDr. Hussarová Lucie, ÚVN Střešovice, Praha
23. Termín dalšího zasedání byl stanoven na 25.dubna 2000 (úterý). V rámci XXIV. BOD dojde k setkání výborů České a Slovenské onkologické společnosti. (26.května).

Za ČOS:
Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Praha, 16.března 2000