

NÁDORY ZE SKUPINY EWINGOVA SARKOMU - MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE A GENETIKA

EWING SARCOMA FAMILY OF TUMORS - MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS

PROCHÁZKA P., VÍCHA A., KODET R., KODETOVÁ D., ECKSCHLAGER T.

KLINIKA DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE, UK 2. LF A FN MOTOL, PRAHA
ÚSTAV PATOLOGICKÉ ANATOMIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICINY, UK 2. LF A FN MOTOL, PRAHA

Souhrn

K nádorům skupiny Ewingova sarkomu (dále jen Ewingův sarkom) patří Ewingův sarkom kostí i extraskeletální a periferní primitivní neuroektodermální nádor. Nádory této skupiny jsou po osteosarkomu druhými nejčastějšími primárními maligními nádory kostí starších dětí a mladých dospělých. Postihují často pánevní kosti, dlouhé kosti dolních končetin a hrudníku a měkké tkáně. Metastazují nejčastěji do plic, kostí a kostní dřevě, vzácněji do uzlin, jater a mozku. Ojedinelé byly popsány nádory ze skupiny Ewingova sarkomu vycházející z různých orgánů. Ewingův sarkom se vyznačuje specifickými chromozomálními aberacemi postihujícími 22. chromozom - translokací **t(11;22)**, méně často **t(21;22)**, sporadicky se mohou vyskytnout i tak zvané minoritní translokace. Translokace specifické pro zařazení do skupiny Ewingova sarkomu spojují část genu EWS lokalizovaného na 22. chromozomu s některým z genů rodiny ETS (FLI-1, ERG, ETV-1, EIAF, FEV). Kromě těchto specifických translokací nacházíme u Ewingova sarkomu sekundární změny jako jsou trizomie a tetrazomie 8. a 12. chromozomu a nebalancovaná translokace **t(1; 16)**, vedoucí k delecí 16q a ke zmožnění 1q. Význam průkazu těchto sekundárních aberací pro prognózu je předmětem intenzivního výzkumu. Nicméně již nyní se zdá, že translokace **t(1;16)** a trizomie či tetrazomie 8. chromozomu jsou známkou nepříznivé prognózy.

Klíčová slova: Ewingův sarkom, PNET, translokace (11;22) a (21; 22), EWS/FLI1, EWS/ ERG, sekundární chromozomální aberace

Summary

Ewing sarcoma of the bones, extraskeletal and peripheral primitive neuroectodermal tumors all belong to the Ewing sarcoma family of tumors. Ewing sarcoma is the second most common primary malignant bone tumor in older children and young adults following osteosarcoma. Pelvic bones, the long bones of lower extremities, as well as the thorax and soft tissue of the above mentioned locations are often affected. They often metastasize into the lungs, bones and bone marrow, but rarely into the nodes, the liver and the brain. Ewing sarcoma was only sporadically reported from different organs. Specific chromosomal aberrations affecting chromosome 22 - translocation **t(11;22)**, fewer **t(21;22)**, and the rarely occurring so-called minor translocation - are typical of Ewing sarcoma. Translocations, specific for the Ewing sarcoma family of tumors combine a part of the EWS gene, localized on chromosome 22, with some of the ETS family of genes (FLI-1, ERG, ETV-1 and others). Besides these specific translocations in Ewing sarcoma secondary changes are revealed, such as trisomy and tetrasomy of chromosome 8 and 12 and often nonbalanced translocation **t(1; 16)** leading to deletion of 16q and amplification of 1q. The significance of establishing these secondary aberrations for prognosis is the focus of intensive research. However, **t(1;16)** translocation and trisomy or tetrasomy of chromosome 8 are appear to be indications of unfavorable prognosis of the disease.

Key words: Ewing sarcoma, PNET, translocation (11;22) and (21; 22), EWS/FLI1, EWS/ ERG, secondary chromosomal aberration.

Buňky v lidském těle jsou vystaveny celé řadě fyzikálních, chemických nebo biologických vlivů, které mohou indukovat poškození jejich genomu. Tyto chromozomální aberace a mutace genů se významně podílejí na vzniku nádorů, přičemž pro vznik a vývoj určitých nádorů jsou specifické konkrétní chromozomální aberace a genové mutace. Z toho vychází molekulárně genetická diagnostika a kombinovaná morfologická a genetická klasifikace nádorů. V dnešním pojetí patří k nádorům skupiny Ewingova sarkomu (dále jen Ewingův sarkom) vlastní Ewingův sarkom kostí, extraskeletální Ewingův sarkom a též periferní primitivní neuroektodermální nádor postihující kosti nebo měkké tkáně (PPNET, zkráceně **PNET**)¹. Ewingův

sarkom postihuje nejčastěji pánevní kosti, dlouhé kosti dolních končetin a hrudníku i měkké tkáně v těchto lokalizacích. Na rozdíl od osteosarkomu vychází kostní Ewingův sarkom z diafyzy. Metastazuje do plic, kostí a kostní dřevě, vzácněji do uzlin, jater a mozku. Metastázy jsou přítomny asi u 1/4 pacientů v době stanovení diagnózy. V literatuře byly popsány kazuistiky Ewingova sarkomu vycházející z různých orgánů například ledviny, močového měchýře, vaječníku, varlete, dělohy, plic, žaludku, slinivky, slinných žláz nebo mesenteria. Na našem pracovišti jsme diagnostikovali PNET ledviny, u kterého jsme prokázali specifickou translokaci **t(11; 22)** metodou RT-PCR nejen v nádoru, ale i v kostní dřevě, což svědčilo pro

minimální metastatické postižení². Ewingův sarkom patří k prognosticky méně příznivým onemocněním dětí a mladistvých a za poslední roky se, na rozdíl od řady jiných nádorů této věkové kategorie, nepodařilo výrazněji zlepšit jeho přežití.

Ewingův sarkom je po osteosarkomu druhým nejčastějším primárním maligním nádorem kostí starších dětí a mladých dospělých. U dospělých nad třicet let a dětí do pěti let je vzácný³. Incidence Ewingova sarkomu v populaci mladší dvaceti let je udávána přibližně 2,9 pacientů / milion za rok. Ewingův sarkom se více vyskytuje u mužů, kteří tvoří 55% pacientů s tímto nádorem⁴. Významné rozdíly výskytu jsou patrné v různých populacích. Převažuje postižení bělošské populace. Naopak u asiátů a populace afroamerické i u původních obyvatel subsaharské Afriky je výskyt Ewingova sarkomu šestkrát nižší než u bělochů. Vysvětlením může být délka repetitivních Alu sekvencí intronu 6, nacházejících se blízko oblasti translokačního zlomu Ewingova sarkomu. Alu sekvence jsou retropseudogeny (geny vzniklé zpětnou transkripcí z mRNA transkriptů strukturních genů přemístovaných transpozicí v rámci genomu) o velikosti přibližně 300 nukleotidů, tvořící 5% lidské DNA. Repetitivní DNA sekvence, jako například Alu elementy, jsou oblastmi vysoké frekvence zlomů a tedy translokací. Velikost této sekvence v intronu 6 genu EWS je u části osob afrického původu zkrácena na polovinu homologní translokací mezi dvěmi Alu sekvencemi⁴. Na druhé straně z výsledků japonsko - německé studie vyplývá, že prognóza Ewingova sarkomu u bělochů je příznivější než u Japonců⁵. Dlouhou dobu panovaly rozpory v názorech na vznik Ewingova sarkomu. V současné době převládá názor, že nádorové buňky Ewingova sarkomu mají původ v prekursorových buňkách parasympatiku. Hlavním důkazem je průkaz cholecystokininu v buňkách Ewingova sarkomu a experimentální studie in vitro, kde cAMP, nervový růstový faktor (NGF) nebo forbol-myristát acetát indukovaly v buněčných liniích odvozených od Ewingova sarkomu tvorbu neurofilament⁶. Variabilní lokalizace nádorového onemocnění v kosti nebo měkkých tkáních různé lokalizace je způsobena přítomností pluripotentních kmenových buněk parasympatického nervového systému na mnoha místech organismu. Na původ z neurální tkáně je u Ewingova sarkomu možné usuzovat také z přítomnosti Homer-Wrightových rozet, neurosekretorických granul a imunocytochemicky detekovaných znaků typických pro neurální tkáň⁷.

Pro Ewingův sarkom jsou typické chromozomální aberace postihující gen EWS lokalizovaný na 22. chromozomu-**t(11;22)**(q24;q12), méně často **t(21;22)**(q22;q12) a sporadicky **t(7;22)**(p22;q12), **t(17;22)**(q12;q12), **t(2;22)**(q33;q12) nebo komplexní translokace zahrnující 11. a 22. chromozom. Tyto translokace specifické pro zařazení do skupiny Ewingova sarkomu spojují část genu EWS s některým z genů rodiny ETS. Gen FLI-1 je lokalizován na 11. chromozomu, gen ERG na 21. chromozomu, ETV-1 na 7. chromozomu, EIAF na 17. chromozomu a FEV na 2. chromozomu^{8,9}. UES byla popsána také inv 22 postihující geny EWS a ZSG¹⁰. Gen EWS se podílí na fúzních genech i u jiných nádorů- EWS/ATF1 (**t(12;22)**(q13;q12)) u sarkomů z jasných buněk a EWS/WT1 (**t(11;22)**(p13;q12)) u desmoplastických nádorů. Méně než 1% nádorů klasifikovaných jako Ewingův sarkom obsahuje fúzní gen FUS/ERG odpovídající translokaci **t(16;21)**(p11;q22)¹¹. U translokace **t(11;22)**(q24;q12) je podle zlomových míst

popisováno více typů. Nejčastější je 1. typ který spojuje exon 7 genu EWS s exonem 6 genu FLI1. 2. typ představuje fúzi exonu 7 genu EWS s exonem 5 genu FLI1. Typ 1 se vyskytuje přibližně u poloviny a typ 2 asi u čtvrtiny nádorů, zbytek tvoří vzácnější typy. Z literárních údajů i našich zkušeností vyplývá, že u nádorů s translokací 2. typu se častěji vyskytují metastázy¹².

Experimentálně byl prokázán význam fúzních genů a jejich proteinů pro maligní zvrstvení. Transformaci buněk a inhibici apoptózy vyvolá transfekce fibroblastů v tkáňové kultuře fúzním genem EWS/FLI1 - **t(11;22)**(q24;q12) nebo EWS/ERG - **t(21;22)**(q22;q12). Minimální velikost fúzního proteinu postačující k transformaci obsahuje prvních 82 aminokyselin EWS a část proteinu kódované posledním (devátým) exonem genu FLI1. Více výzkumných týmů již učinilo pokusy o využití poznatků molekulární biologie Ewingova sarkomu v jeho terapii. V experimentech in vitro a in vivo byly testovány antisense nukleotidy a siRNA inhibující fúzní geny EWS/FLI1 nebo EWS/ERG. Výsledky potvrzují, že inhibice těchto fúzních genů brzdí růst buněk Ewingova sarkomu^{14,15}.

Kromě uvedených translokací, které jsou považovány za primární, se u Ewingova sarkomu vyskytují také sekundární chromozomální aberace. Nejčastěji je detekována trizomie a tetrazomie 8. a 12. chromozomu a translokace **t(1;16)**(q10-21;q10-13). Tato translokace je často nebalancovaná a vede k delecí 16q a ke zmožnění 1q. Zda se tyto sekundární chromozomální aberace podílejí na vývoji chování Ewingových sarkomů není dosud zcela jasné. Trizomie 8. a 12. chromozomu je podle některých autorů prokazována častěji v nádorech relabujících než v nádorech vyšetřených v době stanovení diagnózy^{16,17}.

Vyšetření Ewingova sarkomu metodami molekulární cytogenetiky

Jedna z prvních studií zaměřená na vyšetřování pacientů postižených Ewingovým sarkomem analyzovala 20 vzorků Ewingových sarkomů od 17 pacientů¹⁸. Metodou srovnávací genomové hybridizace (CGH)¹⁹⁻²¹ bylo identifikováno u 75 % vyšetřovaných nádorů zmožnění a/nebo chybění genetického materiálu. Nejčastější změnou bylo zmožnění celého chromozomálního raménka nebo dokonce celého chromozomu. U 35% nádorů byl zmožněn genetický materiál 8. chromozomu, u 25% zmožnění 1q21-22 a u 25% zmožnění celého 12. chromozomu¹⁸. Podobné výsledky měla i rozšířená studie této pracovní skupiny. U 75% z 28 vyšetřovaných Ewingových sarkomů byly prokázány genetické změny. Nejčastější bylo zmožnění 8. chromozomu detekované u 36% nádorů. U 5 nádorů byl zmožněn úsek 1q21-22 a 5 nádorů mělo zmožněnou oblast 7q, 11% nádorů mělo zmožnění 6p21.1-pter, zmožnění 12. chromozomu a ztrátu 16q. V jiné studii bylo pomocí CGH vyšetřeno 62 (52 nádorů primárních a 10 recidiv) Ewingových sarkomů. Nejčastější změny zahrnovaly zmožnění 8., 12. a 20. chromozomu a 1q, ztráty 16q a 19q. Byly zjištěny časté kombinace zmožnění 8. a 12. chromozomu, zmožnění 20. chromozomu se zmožněním raménka 8q nebo 18q a ztráta 16q a 17p. Univariantní analýzy ukázaly, že pacienti se zmožněním 1q, 2q a 12. a 20. chromozomu nebo se ztrátou 16q²³ a 17p mají významně nižší celkové přežití než pacienti bez těchto aberací. V multivariantní analýze byla ztráta 16q nezávislým prognostickým faktorem²³. Brisset a spolupracovníci porovnali 21 lokalizo-

Tabulka 1.: Chromozomové změny u Ewingových sarkomů prokázané metodou CGH.

Pozn: Tučně zvýrazněné jsou časté změny. N- počet vyšetřených

Studie	N	CGH zmnožení	CGH ztráta
Armengol (1997)	20	1q21-22; 8; 12	
Tarkkanen (1999)	28	1q21-22; 6p21.1-pter; 7q; 8; 12	16q
Ozaki (2001)	62	1q; 8; 12; 20	16q; 19p
Brisset (2001)	43	1q; 2; 5; 8; 12; 15; 18; 20	16q

vaných nádorů s 22 metastazujícími nádory. U 63% nádorů (13 lokalizovaných a 14 metastazujících) zjistili genetické změny. Všechny změny se týkaly celých chromozomů nebo celých ramének chromozomů. U lokalizovaných nádorů bylo nejčastější změnou zmnožení 8., 12., 20. a 2. chromozomu. Méně častou změnou bylo zmnožení 5. a 15. chromozomu. V metastazujících nádorech bylo nejčastější změnou zmnožení 8. nebo 12. chromozomu a 1q, méně časté bylo zmnožení 18. a 20. chromozomu. Jedenkrát byla zjištěna ztráta 16q se současným zmnožením 1q představující nebalancovanou translokaci (1;16)²⁴. Amiel se spolupracovníky se zaměřil na korelaci změn genomu detekovaných metodami FISH a CGH s telomerázovou aktivitou zjišťovanou pomocí metody TRAPez. V celém souboru prokázali změny genomu u 12 z 15 pacientů. Zvýšená telomerázová aktivita byla prokázána u 10 z 15 testovaných nádorů. 80% nádorů se zvýšenou telomerázovou aktivitou vykazovalo genetické změny. Nebyl tedy rozdíl ve výskytu změn genomu v závislosti na telomerázové aktivitě. Z pacientů s aneuploidními nádory, na rozdíl od dětí s nádory diploidními, nepřežil nikdo 5 let²⁵. Tým japonských a německých autorů porovnával chromozomální změny u Ewingova sarkomu detekované metodou CGH u Japonců a bělochů. U Japonců našli častěji delecii 19p i 19q než u bělochů. Rovněž byl nalezen rozdíl ve výskytu jednotlivých typů fúzního genu EWS/FLI1- u Evropanů byl méně častý 1.typ .

Vyšetření Ewingových sarkomů na KDHO

Na klinice dětské hematologie a onkologie UK 2.LF a FN Motol jsme v letech 1999-2005 vyšetřili metodou RT PCR²⁶ 38 vzorků histologicky verifikovaných Ewingových sarkomů. 31x (81, 6 %) jsme prokázali fúzní transkript EWS/FL1, 4x (10,5 %) EWS/ERG a 3x (7,9 %) jsme fúzní gen nedetekovali²⁷. Naše nálezy jsou ve shodě se zahraničními literárními údaji^{8,9}.

Ewingovy sarkomy a nediferencované sarkomy morfolicky připomínající Ewingovy sarkomy jsme vyšetřili metodou CGH a RT PCR pro průkaz specifických translokací. U dvou nádorů Ewingova sarkomu hrudní stěny jsme prokázali specifickou translokaci (11;22) a našli zmnožení 8. chromozomu, které je považováno za sekundární změnu provázející horší prognózu. U pacienta s PNETem žebra jsme detekovali specifickou translokaci t(11;22), delecii 16q a zmnožení 1q 9q32-qter, které mohou odpovídat nebalancované translokaci (1;16). Dva ze tří nediferencovaných sarkomů, u kterých nebyla zjištěna translokace t(11;22), měli zmnožení 8. chromozomu. Tato změna tedy není specifická pro Ewingovy sarkomy a je nejspíše sekundární. U našich pacientů s Ewingovými sarkomy jsme našli metodou CGH změny popsané v literatuře - zmnožení 8.chromozomu, delecii 16q se zmnožením 1q.

Domníváme se, že přítomnost některých sekundárních změn může být v pozdější době používána k hodnocení prognózy onemocnění a volba léčby tím bude blíže stratifikována. U nádorů skupiny Ewingova sarkomu lze očekávat nalezení molekulárně genetických znaků s prediktivním významem a patrně i uplatnění některé z forem genové terapie (antisense nukleotidy nebo siRNA).

Práce vznikla za finanční podpory výzkumných záměrů MZCR 0021620813 a MŠMT 0021620813

Literatura:

- Dehner, L.P., *Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma*. Am J Surg Pathol, 1993. **17**(1): p. 1-13.
- Vicha, A., E. Stejskalova, D. Sumerauer, et al., *Malignant peripheral primitive neuroectodermal tumor of the kidney*. Cancer Genet Cytogenet, 2002. **139**(1): p. 67-70.
- Bernstein, M., H. Kovar, M. Paulussen, et al., *Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors*. in: Pizzo PA, Poplack DG eds. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Ozaki, T., K.L. Schaefer, D. Wai, et al., *Population-based genetic alterations in Ewing's tumors from Japanese and European Caucasian patients*. Ann Oncol, 2002. **13**(10): p. 1656-64.
- Eckschlager, T., A. Vicha, V. Smelhaus, et al., *Molekulární biologie nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu*. Klinická onkologie, 1999. **12**: p. 124-127.
- Horowitz, M.E., M.G. Tsokos, and T.F. DeLaney, *Ewing's sarcoma*. CA Cancer J Clin, 1992. **42**(5): p. 300-20.
- Ida, K., S. Kobayashi, T. Taki, et al., *EWS-FLI-1 and EWS-ERG chi-*

- meric mRNAs in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor*. Int J Cancer, 1995. **63**(4): p. 500-4.
- Ginsberg, J.P., S.Y. Woo, M.E. Johnson, et al., *Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors*. in: Pizzo PA, Poplack DG eds. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Mastrangelo, T., P. Modena, S. Tornietti, et al., *A novel zinc finger gene is fused to EWS in small round cell tumor*. Oncogene, 2000. **19**(33): p. 3799-804.
- Shing, D.C., D.J. McMullan, P. Roberts, et al., *FUS/ERG gene fusions in Ewing's tumors*. Cancer Res, 2003. **63**(15): p. 4568-76.
- Zoubek, A., B. Dockhorn-Dworniczak, O. Delattre, et al., *Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients?* J Clin Oncol, 1996. **14**(4): p. 1245-51.
- Dittner, J. and A. Nordheim, *ETS transcription factors and human disease*. Biochimica Biophysica Acta, 1988. **F1**: p. 1377-1380.
- Lambert, G., J.R. Bertrand, E. Fattal, et al., *EWS fli-1 antisense nanocapsules inhibits ewing sarcoma-related tumor in mice*. Biochem Biophys Res Commun, 2000. **279**(2): p. 401-6.
- Dohjima, T., N.S. Lee, H. Li, et al., *Small interfering RNAs expressed from a Pol III promoter suppress the EWS/Flt-1 transcript in an Ewing sarcoma cell line*. Mol Ther, 2003. **7**(6): p. 811-6.

16. Maurici, D., A. Perez-Atayde, H.E. Grier, et al., *Frequency and implications of chromosome 8 and 12 gains in Ewing sarcoma*. Cancer Genet Cytogenet, 1998. **100**(2): p. 106-10.
17. Eckschlagler, T. and R. Prusa, *Laboratorní vyšetření v onkologii*. 2002, Praha: Triton.
18. Armengol, G., M. Tarkkanen, M. Virolainen, et al., *Recurrent gains of 1q, 8 and 12 in the Ewing family of tumours by comparative genomic hybridization*. Br J Cancer, 1997. **75**(10): p. 1403-9.
19. Kallioniemi, A., O.P. Kallioniemi, D. Sudar, et al., *Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors*. Science, 1992. **258**(5083): p. 818-21.
20. Kallioniemi, A., O.P. Kallioniemi, J. Piper, et al., *Detection and mapping of amplified DNA sequences in breast cancer by comparative genomic hybridization*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(6): p. 2156-60.
21. Weiss, M.M., M.A. Hermsen, G.A. Meijer, et al., *Comparative genomic hybridisation*. Mol Pathol, 1999. **52**(5): p. 243-51.
22. Tarkkanen, M., S. Kiuru-Kuhlefelt, C. Blomqvist, et al., *Clinical correlations of genetic changes by comparative genomic hybridization in Ewing sarcoma and related tumors*. Cancer Genet Cytogenet, 1999. **114**(1): p. 35-41.
23. Ozaki, T., M. Paulussen, C. Poremba, et al., *Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in Ewing tumors*. Genes Chromosomes Cancer, 2001. **32**(2): p. 164-71.
24. Brisset, S., G. Schleiermacher, M. Peter, et al., *CGH analysis of secondary genetic changes in Ewing tumors: correlation with metastatic disease in a series of 43 cases*. Cancer Genet Cytogenet, 2001. **130**(1): p. 57-61.
25. Amiel, A., A. Ohali, M. Fejgin, et al., *Molecular cytogenetic parameters in Ewing sarcoma*. Cancer Genet Cytogenet, 2003. **140**(2): p. 107-12.
26. Sumerauer, D., A. Vicha, H. Kucerovala, et al., *Detection of minimal bone marrow infiltration in patients with localized and metastatic Ewing sarcoma using RT-PCR*. Folia Biol (Praha), 2001. **47**(6): p. 206-10.
27. Sumerauer, D., A. Vicha, A. Hrubá, et al. *Význam detekce minimální nádorové choroby u pacientů s nádory Ewingova sarkomu/pPNETu metodou RT-PCR*. in 15. konference dětských hematologů a onkologů ČR a SR. 2005. České Budějovice.

Došlo: 2. 7. 2006
Přijato: 3. 10. 2006

Informace - recenze

AUGUSTÍN PROCHOTSKÝ: KARCINÓM HRUBÉHO ČREVA A KONEČNÍKA.

Litera Medica, Bratislava 2006, náklad 1500 výtisků, ISBN 80-967189-4-0

Monografie o 652 stranách, 1. vydání, předmluvu napsal prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

Kniha je přehledně členěna do 36 kapitol, ve kterých postupuje autor systematicky od incidence a epidemiologie, etiopatogenezy, rizikových skupin a rizikových faktorů, přes prevenci, screening, symptomatologii, diagnostiku, diferenciální diagnostiku, polypektomie, patologickou anatomii, klasifikaci, progresi a prognostické faktory. Pokračuje úlohou patologa a originálními anatomickými studiemi, různými terapeutickými modalitami včetně léčby lokální, paliativní a adjuvantní. Nepominul pokročilá stadia, léčbu bolesti. Z chirurgických postupů se věnuje hodnocení různých typů anastomóz, technice stomií a rovněž hodnotí přínos laparoskopických přístupů. Dále zmiňuje faktory, ovlivňující výsledky léčby, otázky prevence trombembolické choroby, rizikové faktory a končí dispenzarizací nemocných.

Docent Prochotský dokončil obdivuhodné dílo, které v české i slovenské literatuře v podobném rozsahu dlouho chybělo. Pravděpodobně poslední slovenská monografie na podobné téma banskobystřického Antona Pelikána je z roku 1985. V Česku vyšlo v posledních letech několik stručnějších publikací s tématem kolo-

rektální či rektální karcinom (L. Holubec 2004, Markéta Jablonská 2000, 2004, Kamil Vysloužil 2005).

Na monografii je obdivuhodné, že byla zpracována jediným autorem (kromě kapitoly o léčbě bolesti, na které se podílela L. Nemčíková).

Kniha je formátu A4, velmi kvalitně provedená. Je velice přehledná a navíc obsahuje i CD verzi. Počet citací je rovněž hodný obdivu: (1930). Je bohatě doprovázená schémata i barevnými obrázky (530) a přehlednost zvyšuje i počet tabulek (90).

Publikace je určena nejen začínajícím a zkušeným chirurgům, ale i gastroenterologům a širší lékařské veřejnosti. Mnohá poučení v najdou i patologové a onkologové, jakož i další specialisté.

Kniha má i některé drobné nedostatky. Jako většina slovenských a českých publikací věnuje malou pozornost vlastním písemnictvím. Stejnou měrou opomíjí publikace našich sousedů a východní Evropy vůbec. Některé kapitoly jsou příliš stručné (kalkulace operačního rizika, karcinom análního kanálu), jiné zase naopak svým rozsahem převyšují význam tématu (mechanická příprava střeva před operací), kam je zařazena navíc i antibioprophylaxe. V kapitole o adjuvantní radioterapii ze tato zaměřuje s terapií neoadjuvantní.

Publikace A. Prochotského by neměla chybět v žádné knihovně chirurgického pracoviště a jistě najde cestu k řadě kolegů s hlubším zájmem o kolorektální karcinom, který je svojí incidencí závažným medicínským a společenským problémem v Česku i na Slovensku.

SkříčkaT.