

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

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

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša
tel., fax: 543 134 226
Přijetí příspěvků:
e-mail: vukfait@centrum.cz
e-mail: bousa@mou.cz

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO
REDAKTORA: KOZA IVAN
VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

ČOUPEK PETR VALÍK DALIBOR
HÁJEK ROMAN VORLÍČEK JIŘÍ
KOCÁK IVO ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

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

Přehled	
Kollárová H., Janoutová G., Foretová L., Martínek A., Shonová O., Procházka V., Horáková D., Čížek L., Janout V. Rizikové faktory vzniku karcinomu pankreatu	287
Lukešová Š., Kopecký O., Dvořák J., Morávek P., Šafránek H., Fridrichová P., Hlávková D. Význam genetických mutací a podstata poruchy angiogeneze u světlobuněčného karcinomu ledviny	290
Původní práce	
Kruseová J., Sumerauer D., Stejskalová E., Kodet R., Mráček J., Matějovský Z. ml., Schovanec J., Malinová B., Rygl M., Nekočná M., Drahokoupilová E., Kabičková E., Mališ J., Koutecký J., Šmelhaus V. Diagnostické a léčebné postupy u nádorů ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroepiteliální tumor (ES/PNET) u dětí a mladistvých.	293
Svoboda M., Hajdúch M., Kleinová J., Holánek M., Radová L., Lipert J., Šimíčková M., Gombošová J., Folber F., Chobola M., Andrašínová T., Paseka T., Konečná E., Slezáková R., Sošková R., Nagyová L., Grell P., Garajová I., Solafíková I., Židková A., Hanák L., Valík D., Petráková K., Vyzula R. Je použití lithia k profylaxi a k léčbě chemoterapií indukované neutropenie opodstatněné a bez rizika? Klinicko-experimentální studie.	299
Neoral, Č., Aujeský R., Vrba R., Bohanes T., Král V., Klein J., Koranda P., Geierová M. Sentinelová uzlina u karcinomu distálního jícnu a kardie	305
Sdělení	
Koza V., Cetkovský P., Faber E., Hájek R., Indrák K., Ivašková E., Jebavý L., Jindra P., Kozák T., Mayer J., Sedláček P., Starý J., Trněný M., Vítek A., Vorlíček J., Žák P. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP	310
Jurga L., Malý M. Úskalia kombinovanéj rádiochemoterapie a bioterapie maligných gliómov	317
Zprávy	
Šlampa P., Novotný T. ESTRO 25, Lipsko, 8.-12. 10. 2006	321
Informace	
- knihy	298, 304
- pokyny pro autory časopisu „Klinická onkologie“	323
Onkologické společnosti	325

CONTENTS

6 / 2006

Reviews	
Kollárová H., Janoutová G., Foretová L., Martínek A., Shonová O., Procházka V., Horáková D., Čížek L., Janout V. The risk factors of pancreatic cancer	287
Lukešová Š., Kopecký O., Dvořák J., Morávek P., Šafránek H., Fridrichová P., Hlávková D. Significance of genetic mutations and principle of disturbance of angiogenesis in renal cell carcinoma	290
Original publication	
Kruseová J., Sumerauer D., Stejskalová E., Kodet R., Mráček J., Matějovský Z. ml., Schovanec J., Malinová B., Rygl M., Nekočná M., Drahokoupilová E., Kabičková E., Mališ J., Koutecký J., Šmelhaus V. Diagnostic and therapeutic strategies for children and adolescents with Ewing's sarcoma/PNET.	293
Svoboda M., Hajdúch M., Kleinová J., Holánek M., Radová L., Lipert J., Šimíčková M., Gombošová J., Folber F., Chobola M., Andrašínová T., Paseka T., Konečná E., Slezáková R., Sošková R., Nagyová L., Grell P., Garajová I., Solafíková I., Židková A., Hanák L., Valík D., Petráková K., Vyzula R. Is an administration of Lithium for prophylaxis and treatment of chemotherapy induced neutropenia well-founded and safe?	299
Neoral, Č., Aujeský R., Vrba R., Bohanes T., Král V., Klein J. The sentinel lymph node in carcinoma of the distal esophagus and cardia	305
Communications	
Koza V., Cetkovský P., Faber E., Hájek R., Indrák K., Ivašková E., Jebavý L., Jindra P., Kozák T., Mayer J., Sedláček P., Starý J., Trněný M., Vítek A., Vorlíček J., Žák P. Indications of allogeneic and autologous haematopoietic cell transplantations Recommendations of the Czech Society of Haematology and Czech Society of Oncology of the J. E. Purkyně Czech Medical Association	310
Jurga L., Malý M. Difficulties of combined radiochemotherapy and biotherapy in malignant gliomas	317
Report	
Šlampa P., Novotný T. ESTRO 25, Lipsko, 8.-12. 10. 2006	321
Information	
- book	298, 304
- instructions for authors of „Klinická onkologie“	324
Oncological associations	325

RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KARCINOMU PANKREATU

THE RISK FACTORS OF PANCREATIC CANCER

KOLLÁROVÁ H.¹, JANOUTOVÁ G.¹, FORETOVÁ L.², MARTÍNEK A.³, SHONOVÁ O.⁴, PROCHÁZKA V.⁵, HORÁKOVÁ D.¹, ČÍZEK L.¹, JANOUT V.¹

¹ ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ LF UP V OLOMOUCI

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ FAKULTNÍ NEMOCNICE S POLIKLINIKOU OSTRAVA

⁴ NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE, A.S.

⁵ FAKULTNÍ NEMOCNICE V OLOMOUCI

Souhrn

Přehledný článek, který informuje o hlavních skupinách potenciálních neovlivnitelných a ovlivnitelných rizikových faktorů u karcinomu pankreatu. V závěru je zdůrazněna potřeba dalšího podrobného epidemiologického studia těchto rizikových faktorů, aby byly více objasněny a tím otevřena cesta k prevenci tohoto onemocnění.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, rizikové faktory

Summary

This review article deals with non-suggestible and suggestible risk factors in pancreatic carcinoma. Its conclusion emphasizes the need for further detailed epidemiological study of these factors in order to clarify them, thus opening the way for prevention of this disease.

Key words: pancreatic carcinoma, risk factors

Úvod

Karcinom pankreatu patří mezi významné nádorové lokalizace nejen proto, že jeho incidence v České republice neustále stoupá, ale i pro svoji vysokou smrtnost a krátkou dobu přežití (1). Zatímco incidence byla v roce 1980 v přepočtu na 100 000 osob 10,2 a v roce 1990 13,6, v roce 2002 je to již 16,3 a podobný vzestupný trend má i mortalita. Problém je i s včasným záchytem tohoto závažného onemocnění, protože v 1. stádiu se zachytí pouze 5 % onemocnění, ve 2. st. 5 %, ve 3. st. 10 %, ve 4. st. 40 % a u 40 % není stádium záchytu známo. V České republice je karcinom pankreatu 8 nejčastějším nádorovým onemocněním s incidencí 1663 nových onemocnění za rok (2). Hlavním problémem u karcinomu pankreatu, který souvisí s omezenými možnostmi prevence, je neznalost jeho etiologie, kdy jediným prokázaným rizikovým faktorem je kouření, které je však odpovědné jen asi za 20 % všech případů onemocnění.

Cílem tohoto přehledu bylo ukázat, jaké rizikové faktory jsou podezřívány z možného etiologického působení u této nemoci.

Rizikové faktory neovlivnitelné

Věk

Karcinom pankreatu je onemocnění, které se vyskytuje vzácně u mladých jedinců do 30let. V USA je medián věku 71 let a hlavní věkové rozpětí je od 65 do 79 let (3). Většinou se toto onemocnění vyskytuje ve věku 45 až 80 let, průměrný věk v době stanovení onemocnění je asi 59 let (4, 5). V České republice incidence v jednotlivých věkových skupinách narůstá s přibývajícím věkem od hodnot 0,01 - 1,47 ve věku do 40 let k hodnotám až 22,29 u osob do 60 let věku, s nejvyšší incidencí

ve věkových skupinách starších 60 let dosahující až 96,59 na 100 000 obyvatel příslušné věkové skupiny (1, 2).

Pohlaví

Karcinom pankreatu se častěji vyskytuje u mužského pohlaví, některé údaje z USA ukazují poměr mezi muži a ženami ve věkové skupině 40-59 let 1,7:1,0 a ve skupině 70 a více let 1,3:1,0 (3). Také v ČR je vyšší výskyt u mužů v poměru 1,3:1,0 - 2,0:1,0 (6, 7).

Urbanizace

Srovnáním výskytu karcinomu pankreatu ve vesnické a městské aglomeraci jsou vidět určité rozdíly, ve smyslu vyššího výskytu v městských aglomeracích (8), i když výsledky nejsou zcela jednoznačné. Je třeba také zvážit příslušnost rasovou (černošské obyvatelstvo) (9) nebo příslušnost k některým náboženstvím, které by mohly ovlivnit výskyt tohoto onemocnění a uplatnit se jako zavádějící faktor - confounding (výživa, kouření, diabetes).

Hereditární faktory

Úloha hereditárních faktorů není ještě zcela objasněna, i když některé studie na jejich vliv ukazují. Až 5% případů může mít dědičnou etiologii a u příbuzných prvního stupně se předpokládá až trojnásobné riziko onemocnění. Nádory slinivky mohou být součástí syndromů jako jsou autozomálně dominantně dědičná hereditární pankreatitida, Li-Fraumeni syndrom (gen *TP53*), hereditární syndrom nádorů prsu (gen *BRCA2*), Lynchův syndrom II (geny *MLH1*, *MSH2* a další), Gardnerův syndrom (gen *APC*), syndrom familiárního melanomu (gen *CDKN2A*), syndrom von Hippel-Lindau (gen *VHL*), syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie typ I. (gen *MEN1*), ataxia teleangiectatica (gen *ATM*) a další (6, 10, 11, 12).

Rizikové faktory ovlivnitelné

Kouření

Kouření patří k nejdůležitějším rizikovým faktorům pro vznik karcinomu pankreatu (13). Řada publikovaných epidemiologických studií ukazuje na vliv kouření při vzniku karcinomu pankreatu, přičemž relativní riziko se pohybuje od 2 do 6 v závislosti na délce kouření a počtu vykouřených cigaret (14, 15). Také kouření dýmky a doutníků zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu 2 krát (16). Vliv tabákového kouře na vznik karcinomu pankreatu je vysvětlován zejména působením N-nitrosaminů na pankreas.

Výživa

Pankreas jako orgán je úzce spojen s trávicí soustavou a vstřebáváním živin a proto se strava významným způsobem podílí na vzniku karcinomu pankreatu. Zejména vyšší výskyt živočišných tuků a cholesterolu, bílkovin a také celkově zvýšený energetický přísun jsou rizikovými faktory pro vznik karcinomu pankreatu. Riziko vzniku karcinomu pankreatu při BMI větší nebo rovno 30 je 1,81 (15, 17). Studie u japonské populace ukázala, že denní konzumace masa zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu (18). Také příprava stravy v podobě smažení a grilování zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu. Při tomto způsobu úpravy dochází k pyrolýze bílkovin a vznikají látky, které jsou považovány za kancerogenní. Také při nadbytku tuků v potravě se zvyšuje podíl lipoperoxidů a volných kyslíkových radikálů a peroxidace tuků se ještě zvyšuje nevhodnou tepelnou úpravou (6). Výrazné protektivní vliv má naopak konzumace ovoce a zeleniny, které jsou pokládány za jedinečné a nenahraditelné přírodní zdroje látek s protinádorovými účinky, kde se uplatňuje jednak kombinace vitamínu, vlákniny a minerálních látek s celou řadou dalších tzv. bioaktivních látek (19, 20). Také komplexní neškrobové polysacharidy mají ochranný efekt při vzniku karcinomu pankreatu (17, 21).

Káva

Konzumace kávy byla sledována v celé řadě epidemiologických studií, ale většina neprokázala přesvědčivý vztah mezi konzumací kávy a vyšším rizikem karcinomu pankreatu. Některé studie na slabou, ale reálnou asociaci poukazují (18), zde je třeba ale brát v úvahu i další přidružené vlivy, které se mohou uplatnit jako confounding případně bias, a to zejména kouření cigaret.

Alkohol

Konzumace alkoholu zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu. Relativní riziko se v některých epidemiologických studiích pohybovalo kolem 3 a týkalo se osob s vyšší konzumací alkoholických nápojů než 6 nápojů za den (22). Mechanismus účinku alkoholických nápojů může být přímý (přítomnost kancerogenních látek) nebo nepřímý (nutriční deficecence). I u konzumace alkoholických nápojů je potřeba vzít v úvahu vliv kouření jako zavádějícího faktoru, protože konzumace alkoholu a kouření se často vyskytují společně.

Pracovní prostředí

Posoudit vliv jednotlivých faktorů pracovního prostředí je poměrně obtížné, protože sledované skupiny pracovníků exponovaných jednotlivým noxám nejsou příliš početné, nicméně se ukazuje, že vliv faktorů pracovního prostředí na vznik karcinomu pankreatu není příliš velký, i když některé studie poukazují na vyšší výskyt tohoto onemocnění u některých profesí, např. v chemickém průmyslu, v dopravě, ve stavebnictví, v textilním průmyslu, při zpracování dřeva, v zahradnictví a v některých dalších odvětvích, kde se riziko (OR) pohybuje od 1,7 při práci s herbicidy do 11,1 při práci s cementem a dalšími materiály ve stavebnictví (23, 24), ale také sedavé zaměstnání zvyšuje riziko vzniku tohoto karcinomu (25). Vzhledem k tomu, že nádorová onemocnění patří do kategorie onemocnění s multifaktoriální etiologií, mohou být faktory pracovního prostředí ovlivňo-

vány ostatními faktory životního stylu nebo faktory hereditárními.

Azbest

Úloha azbestu jako rizikového faktoru pro vznik karcinomu pankreatu není ještě zcela objasněna, i když některé studie na tento vliv poukazují, což bylo popsáno např. u automechaniků (26) nebo pracovníků, kteří byli exponováni krokydolit (27).

Ionizující záření

Ionizující záření je dalším faktorem pracovního prostředí, které je dáváno do souvislosti se vznikem karcinomu pankreatu s rizikem až 4,3 (24), i když některé studie tento vliv jednoznačně nepotvrzují. Také elektromagnetické pole zvyšuje 1,8 krát riziko vzniku karcinomu pankreatu (25).

Ropné produkty a fosilní paliva

Vyšší incidence karcinomu pankreatu byla pozorována u pracovníků, kteří přišli do styku zejména s různými ropnými produkty (28). Práce v petrochemickém průmyslu při dostatečně dlouhé expozici zvyšuje relativní riziko od 2 do 9 (29).

Gumárenský, kožedělný, textilní průmysl

Některé činnosti v těchto průmyslových odvětvích jsou dávány do souvislosti s vyšším rizikem karcinomu pankreatu, kde riziko se pohybuje od 2 do 5 (23, 30).

Pesticidy, herbicidy, fungicidy

Expozice těmto látkám je zodpovědná za zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu, které je okolo 2 (24). Také dlouhodobá expozice DDT a jeho derivátům je zodpovědná za vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu (31). Také práce s insekticidními látkami při současném působení fungicidních nebo herbicidních látek může toto riziko zvyšovat (32).

Diabetes mellitus

Některé studie ukazují na vztah mezi tímto onemocněním a vznikem karcinomu pankreatu s rizikem od 2,4 do 6,7 (15, 33). Je třeba zvážit vliv dalších faktorů podílejících se na vzniku diabetu, jako je vysoké BMI, vysoký energetický přísun, kouření, délka trvání onemocnění, insulinorezistence a další, z nichž některé patří k samostatným rizikovým faktorům pro vznik karcinomu pankreatu a ukazují na složitost při stanovení etiologických faktorů při vzniku karcinomu pankreatu (34).

Chronická pankreatitida

Onemocnění chronickou pankreatitidou patří také mezi rizikové faktory, které zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu a kde se riziko pohybuje od 3,6 do 24,3 také v závislosti na délce sledování, konzumaci alkoholu a výživě (35).

Gastrektomie, cholecystitida, cholelithiáza

O uvedených onemocněních se také uvažuje v souvislosti se vznikem karcinomu pankreatu. U gastrektomie pro peptické onemocnění se riziko pohybuje kolem 5 (21), ale je třeba vzít v úvahu i další ovlivňující faktory, zejména kouření. Také u pacientů s cholelithiázou a po cholecystektomii existuje vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu. Některé studie ukazují riziko kolem 2,51 (36), ale většina studií ukazují vliv podstatně nižší kolem 1,3.

Alergická onemocnění

Některá alergická onemocnění jsou také dávána do souvislosti s vyšším výskytem karcinomu pankreatu, ale výsledky zatím nedávají jednoznačnou odpověď a je zde možná souvislost s léčbou těchto onemocnění, jiné studie tento vztah nepotvrzují (37).

Závěr

V etiologii karcinomu pankreatu je řada suspektních rizikových faktorů, které však vyžadují další podrobné epidemiologické studium, aby byly potvrzeny a tím otevřely cestu k prevenci tohoto onemocnění.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR9029-4/2006.

Literatura

1. Leffler J. Karcinom pankreatu 2005 současný stav problematiky diagnostiky a léčby. *Interní Med pro Praxi* 2005; 7(7-8): 360-3.
2. SVOD. Incidence a mortalita C25 - ZN slinivky břišní, vývoj v čase: 1977-2002. [Online]. URL.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47(1):5-27. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 1997; 47(2):68.
4. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992; 42(1):19-38.
5. Fontham ET, Correa P. Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989; 69(3):551-67.
6. Bauer J. *Onkologie praktického lékaře*. Praha: Anomal; 1994.
7. Zavoral M. Nádory pankreatu, žlučových ústrojí a Vaterovy pailly. In: Mařatka Z. *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum Praha, 1999. s. 385-405.
8. Maruchi N, Brian D, Ludwig J, et al. Cancer of the pancreas in Olmsted County, Minnesota, 1935-1974. *Mayo Clin Proc* 1979; 54(4):245-9.
9. Silverman DT, Hoover RN, Brown LM, et al. Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans? *Epidemiology* 2003; 14(1):45-54.
10. Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, et al. Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a family study. *Br J Cancer* 1985; 52(2):271-3.
11. Lynch HT, Fusaro L, Lynch JF. Familial pancreatic cancer: a family study. *Pancreas* 1992; 7(5):511-5.
12. Lindor MN, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(14):1039-71.
13. IARC. 1986. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 38, Tobacco Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
14. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2(6051):1525-36.
15. Larsson SC, Permert J, Hakansson N, et al. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 2005; 93(11):1310-5.
16. Wynder EL, Hall NE, Polansky M. Epidemiology of coffee and pancreatic cancer. *Cancer Res* 1983; 43(8):3900-6.
17. Fiala J. Strava, výživa a související faktory v etiologii a prevenci nádorových onemocnění. *Onkologická péče* 2000; 4(4):10-4.
18. Hirayama T. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19(3):208-15.
19. Hrubá D. Příčiny zhoubných nádorů v životním prostředí. *Onkologická péče* 2000; 4(4):2-4.
20. Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC, Ghadirian P; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2005; 114(5):817-23.
21. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76(1): 49-60.
22. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med* 1981; 95(2): 139-45.
23. Partanen T, Kauppinen T, Degerth R, et al. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland. *Am J Ind Med* 1994; 25(6):851-66.
24. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajarvi A. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 1995; 6(5):498-502.
25. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, et al. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med* 2003; 45(3):305-15.
26. Hansen ES. Mortality of auto mechanics. A ten-year follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15(1):43-6.
27. Newhouse ML, Matthews G, Sheikh K, et al. Mortality of workers at acetylene production plants. *Br J Ind Med* 1988; 45(1):63-9.
28. Hanis NM, Holmes TM, Shallenberger G, Jones KE. Epidemiologic study of refinery and chemical plant workers. *J Occup Med* 1982; 24(3):203-12.
29. Norell S, Ahlbom A, Olin R, et al. Occupational factors and pancreatic cancer. *Br J Ind Med* 1986; 43(11):775-8.
30. Zhang Y, Cantor KP, Lynch CF, et al. Occupation and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med* 2005; 47(4):392-8.
31. Garabrant DH, Held J, Langholz B, et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(10):764-71.
32. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001; 39(1):92-9. Erratum in: *Am J Ind Med* 2001; 40(2):225-6.
33. Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer* 1990; 45(5): 816-20.
34. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294(22):2872-8.
35. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(20):1433-7.
36. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 99(5):742-6.
37. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, et al. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8):1908-16.

Došlo: 12. 4. 2006
Přijato: květen 2006

VÝZNAM GENETICKÝCH MUTACÍ A PODSTATA PORUCHY ANGIOGENEZE U SVĚTLOBUNĚČNÉHO KARCINOMU LEDVINY

SIGNIFICANCE OF GENETIC MUTATIONS AND PRINCIPLE OF DISTURBANCE OF ANGIOGENESIS IN RENAL CELL CARCINOMA

LUKEŠOVÁ Š.¹, KOPECKÝ O.¹, DVOŘÁK J.², MORÁVEK P.³, ŠAFRÁNEK H.³, FRIDRICHOVÁ P.⁴, HLÁVKOVÁ D.¹

¹ ÚSTAV KLINICKÉ IMUNOLOGIE A ALERGOLOGIE

² KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE

³ UROLOGICKÁ KLINIKA

⁴ ODDĚLENÍ LÉKAŘSKÉ GENETIKY UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA A FN V HRADCI KRÁLOVÉ

Souhrn

Většina nádorů vzniká primární mutací v jedné somatické buňce. Vývoj maligního klonu je charakterizován třemi základními stadii: iniciačním, promočním a stadiem progresu. Mutace určitého genu vede k chybění nebo vzniku mutovaného produktu, což podmiňuje deregulaci buněčné proliferace, diferenciace a buněčné smrti. Mezi známé hereditární formy nádorů patří i von-Hippel Lindau nemoc, podmíněná mutací tumor-suprimujícího genu, lokalizovaného na chromozomu 3p25-26. Ztráta degradace HIF (hypoxia-inducible factor) a zvýšení transkripce VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor- β) jsou hlavními příčinami akcelerovaného růstu renálního karcinomu, hemangioblastomu a dalších nádorů spojených s VHL nemocí. V článku jsou shrnuty hlavní poznatky o patogenezi VHL choroby.

Klíčová slova: mutace; von Hippel-Lindau nemoc; angiogeneze; renální karcinom; HIF

Summary

Primary mutation in a single somatic cell is the reason of tumor formation in a majority of malignancies. The malignant cells undergo three stages of development: initial stage, stage of promotion, and stage of progression. Mutation of a certain gene results in a loss or in formation of a mutated product, which cause deregulation in the process of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Von Hippel-Lindau disease is an autosomal dominant disorder conditioned by mutation of a tumor-suppressor gene located on chromosome 3p25-26. Failure in the degradation of HIFs and increase of transcription VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor- β), and TGF (transforming growth factor- β), are main reasons for accelerated growth in renal cell carcinoma, hemangioblastoma, and other VHL-related tumors. We review recent observations in the field of VHL disease pathogenesis.

Key words: mutation; von Hippel-Lindau disease; angiogenesis; renal cell carcinoma; hypoxia inducible factor

Kancerogeneze obecně

Většina nádorů vzniká primární genetickou událostí (mutace) v jedné, kterékoliv somatické buňce, která je zakládající buňkou nádorového klonu. Každá lidská buňka nese velmi složitý a přesně regulovaný genetický program kontrolující buněčný růst, proliferaci, diferenciaci a buněčnou smrt (apoptózu). Nádorový buněčný klon vzniká a vyvíjí se porušením těchto regulačních mechanismů.

Vznik a vývoj klonu je obvykle charakterizován několika stadii (1):

1. Iniciační stadium - představuje mutaci určitého kritického genu. Je časově krátká, nevratná, buňkám přináší růstovou selekční výhodu.
2. Promoční stadium - charakterizováno stimulací latentního iniciovaného buněčného klonu promočními faktory k inten-

zivnějšímu buněčnému dělení. Promoční faktory samy o sobě nejsou kancerogenní a nejsou schopny vznik nádorového klonu vyvolat. Působení promočních faktorů se v řadě případů překrývá s mutagenní aktivitou, některé podporují přenos mitogenního signálu buňce. Intenzita promočních mechanismů musí dosáhnout určitého stupně, aby byl iniciovaný klon účinně stimulován, a naopak jejich odstranění může zpomalit až zabránit dalšímu vývoji klonu.

3. Stadium progresu - v něm dochází k nahromadění mutací dalších genů v buňkách klonu vedoucích ke změně jejich fenotypu, což podmiňuje invazivní růst a metastatickou aktivitu.

Na vzniku a rozvoji nádorového klonu se podílí několik skupin genů, jejichž mutované nebo chybějící produkty podmiňují deregulaci buněčné proliferace, diferenciace a buněčné smrti.

Lidský genom obsahuje konstantně asi 100 různých protoonkogenů v každé somatické buňce. Obecný, vitální význam jejich produktů spočívá v normální, regulované stimulaci buněčné proliferace a potlačování buněčné diferenciaci, některé se podílejí na regulaci apoptózy. Jsou to komponenty extra- a intracelulárních cest přenosů signálů.

Fyziologické regulační schopnosti produktů protoonkogenů, tj. stimulace buněčné proliferace a potlačování buněčné diferenciaci, se mohou změnit v kancerogenní potenciál, změnili se buněčný protoonkogen v onkogen. Následkem je produkce genového produktu v nadbytku nebo v hyperaktivní formě, a tedy hyperstimulace buněčné proliferace a hyperinhibice buněčné diferenciaci. K aktivaci protoonkogenu stačí alterace pouze jedné alely genu, tzv. dominantní mutace, proto se tyto geny označují jako dominantní onkogeny.

Dále obsahuje lidský genom kolem 30 tumor supresorových genů v každé somatické buňce. Nazývají se recesivní onkogeny, protože musí být mutovány (eliminovány) obě alely, aby se nevytvořil buď žádný, nebo vznikl nefunkční produkt. Produkty tumor supresorových genů potlačují buněčnou proliferaci a podporují buněčnou diferenciaci a apoptózu.

K tumor supresorovým genům jsou řazeny geny udržující stabilitu genomu, někdy označované také jako mutátorové geny. Produkty těchto genů se uplatňují v DNA hojivých procesech - reparaci mutací. Korigují chyby v procesu replikace DNA a stabilizují DNA. K jejich inaktivaci v nádorových buňkách je nutná mutace obou alel - jde o recesivní mutaci. Na rozdíl od onkogenů a tumor supresorových genů neposkytují jejich mutace žádnou růstovou výhodu klonu. Jejich mutace mají v tumorigenezi efekt opožděný, nepřímý, spočívající ve zvýšení frekvence mutací onkogenů a tumor supresorových genů (nejsou hojny). Vyřazení některých mutátorových genů zvyšuje frekvenci mutací až 1000x.

Hereditární formy nádorů

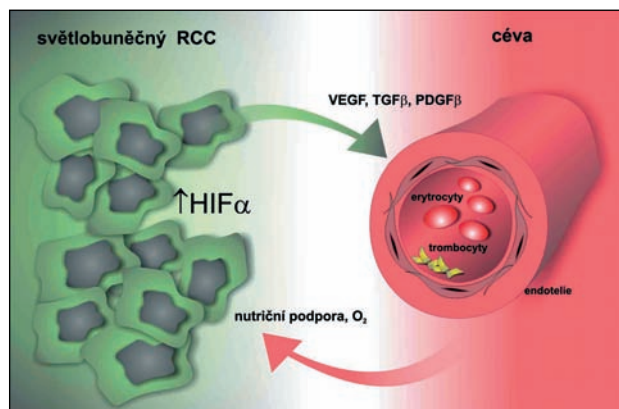
V současné době jsou známé hereditární formy nádorů prsu a ovarii (mutace v genu BRCA 1 a BRCA 2), kolorektálního karcinomu (testují se mutace v genech MHL 1 a MHL 2, které jsou zodpovědné za většinu geneticky prokázaných hereditárních nepolypózních kolorektálních karcinomů), (2). Testovat lze mutaci v p53 genu, u níž je prokázano zvýšené riziko leukemií, nádorů CNS, sarkomů, adrenogenitálních nádorů a nádorů prsu, nebo VHL gen, jehož mutace je zodpovědná za vznik hemangioblastomů retiny, CNS a vysoké riziko vzniku nádoru ledvin, pheochromocytomů a nádorů slinivky (3).

Von Hippel-Lindau (VHL) nemoc

Je autosomálně dominantní onemocnění, které je asociováno s různými tumory a cystami v CNS a viscerálních orgánech (hemangioblastomy retiny a CNS, pheochromocytom, renální karcinom, renální cysty a pankreatický cystadenom), (4, 5). Hlavní příčinou rozvoje onemocnění je inaktivace VHL tumor - suprimujícího proteinu a ztráta funkce VHL a Elongin BC (VBC) komplexu, z čehož vyplývá ztráta odbourávání HIF (hypoxia-inducible factor). Hromadění HIF je důležitým krokem v rozvoji angiogenních tumorů.

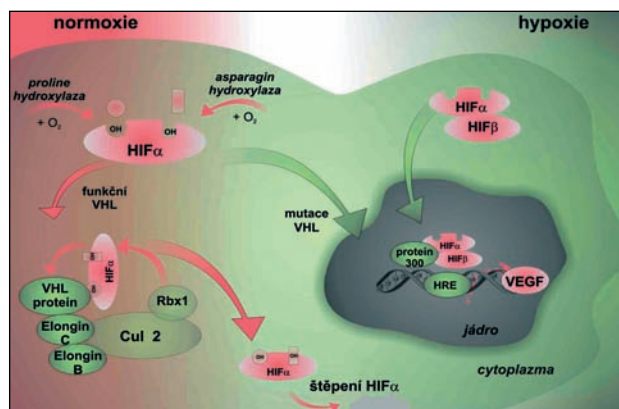
Jméno, VHL nemoc, je odvozeno od autorů dvou článků. První byl publikován v r. 1911 (autor Hippel), druhý v roce 1926 (autor Lindau). Melmon a Rosen vyslovili myšlenku o VHL nemoci v roce 1964. Genetický výzkum provedl Latif a kol. Odpovědný gen byl identifikován jako VHL tumor - suprimující gen v roce 1993. Je lokalizován na 3p25-26 chromozomu. U 84-98% sporadických renálních karcinomů byla prokázána delece alely VHL genu (6). Mnozí autoři prokázali mutaci zbývající alely (pozorována u 34 až 57% světlobuněčných renálních karcinomů), (7, 8, 9, 10). Inaktivace genu VHL může být způsobena metylací cytosinu a guaninu v DNA. U 5 až 19% světlobuněčných renálních karcinomů je metylován VHL gen. VHL tumor - suprimující gen má tři exony a 639 nukleotidů (5). To kóduje 213 aminokyselin. Obě alely VHL mohou být

inaktivovány mutací a delece VHL genu vede ke ztrátě funkce tohoto tumor - suprimujícího genu. Tím nevzniká funkční protein VHL ani komplex VHL protein - ElonginBC (VBC komplex). VHL protein váže HIF-1 α a HIF-2 α přímo a destabilizuje je. Navíc VHL protein podporuje odbourávání a destrukci HIF- α . Ztráta funkčního VHL proteinu vede ve svém důsledku k hromadění HIF, především HIF-1 α a HIF-2 α (11, 12). HIF jsou transkripční faktory, které přepisují důležité proteiny za hypoxických podmínek. HIF jsou většinou všudypřítomné, jsou degradovány VBC komplexem za normálního tlaku kyslíku, ale ne v hypoxických podmínkách. Když tento mechanismus z důvodu ztráty funkce VHL komplexu nefunguje, vysoká hladina neodbouraného HIF je příčinou zvyšování transkripce VEGF, PDGF, TGF β (obr.1). Tím se vysvětluje bohatá mikrovaskulární síť a akcelerovaný růst hemangioblastomu, renálního karcinomu a dalších nádorů spojených s VHL. Vysoká hladina HIF způsobuje zvýšení produkce tyrozin hydroxylázy a zvýšení produkce katecholaminů u pheochromocytomu spojeného s VHL.



Obrázek 1: Buňky rostoucího renálního karcinomu vystavené hypoxii produkují HIF- α (hypoxia inducible factor- α) tvořící heterodimer s HIF- β (hypoxia inducible factor- β), který zesiluje přepis genů kódujících angiogenní faktory TGF- β (transforming growth factor- β), VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF- β (platelet-derived growth factor). Novotvořené kapiláry zajišťují proliferujícím nádorovým buňkám přísun živin a kyslíku, a podílejí se tak na dalším růstu nádoru.

HIF je klíčovým regulátorem hypoxické odpovědi mnohobuněčných organismů. VHL protein má centrální roli v detekci kyslíku. K vazbě HIF- α na VHL protein musí proběhnout hydroxylace prolinového konce HIF- α , což je neobvyklá proteinová modifikace. Účastní se jí prolinové hydroxylázy. Rozsah závisí na tenzi kyslíku. Hydroxylace asparaginových zbytků blokuje interakce HIF- α s transkripčním koaktivátorem p300. Tato mnohočetná hydroxylace vede k inhibici HIF- α aktivity (13). Podrobně je celý proces znázorněn graficky na obr. 2.



Obrázek 2: Za normoxických podmínek je HIF- α (hypoxia inducible factor- α) hydroxylován prolinovou a asparaginovou hydroxylázou. Hydroxylací prolinových konců je zajištěna vazba HIF- α k VHL proteinu. Funkč-

ní protein VHL (Von Hippel-Lindau protein) se prostřednictvím proteinu Elongin B a C váže na Cul 2 protein (hydroláza z rodiny cullinových molekul) a následně na transferázu Rbx1 (ring-box protein 1). Po vytvoření tohoto komplexu dochází k degradaci HIF- α působením proteináz. Pokud dochází ke hromadění HIF- α v důsledku hypoxie či v důsledku chybní funkční VHL proteinu, vytváří se heterodimer HIF- α /HIF- β , na který se váže protein p300. Tento komplex aktivuje transkripci v místě HRE (hypoxia response elements), které jsou součástí genů kódujících angiogenní faktory, např. VEGF.

Za normoxických podmínek je HIF- α hydroxylován na dvou prolinových koncích prolinovou hydroxylázou a na asparaginovém konci asparaginovou hydroxylázou. Hydroxylace (OH) prolinovou hydroxylázou zajistí vazbu HIF- α s VHL proteinem, což podpoří odbourání HIF- α proteasomovou cestou. Hydroxylace asparaginovou hydroxylázou blokuje vazbu HIF- α s transkripčním koaktivátorem p300. VHL protein se váže prostřednictvím Elongin B a C na Cul 2 protein (protein z rodiny cullinových ligáz). RING-box protein Rbx1 slouží jako ubiquitin transferáza pro VHL skp-cullin-F-box protein (SCF komplex), (11).

1. V případě chybění VHL proteinu se hromadí HIF- α , vytváří heterodimery s HIF- β a aktivuje transkripci HERs (hypoxia-response elements), které jsou součástí genů kódujících např. VEGF.
2. Za hypoxických podmínek není HIF- α hydroxylován, a tak nemůže být vázán VHL protein.

Obě tyto cesty (chybní VHL proteinu a hypoxie) vedou ve svém důsledku ke stejnému efektu - zvýšení VEGF.

Klinicky se rozlišuje typ bez (typ-1) a s přítomností pheochromocytomu (typ-2) (5). Typ-2 se dělí ještě do 3 kate-

gorií: typ 2A s přítomností pheochromocytomu a dalších CNS hemangioblastomů, bez přítomnosti renálního karcinomu a typ 2B, u kterého jsou přítomny hemangioblastom, renální karcinom a jiné CNS tumory. Nedávná myšlenka je typ 2C, který představuje přítomnost pouze pheochromocytomu.

Závěr

Rozvoj onkogenetiky spolu s výzkumem angiogeneze přenesené do klinické praxe představují jeden z největších současných přínosů těchto oborů pro medicínu a společnost. Světlobuněčný karcinom ledviny se vzhledem k základnímu faktu, že jde o vysoce vaskularizovaný tumor, charakterizovaný deregulací HIF- α , VEGF a dalších různých angiogenních faktorů, stává důležitým terčem antiangiogenní léčby. V klinických studiích jsou zkoušeny v případě renálních karcinomů různé antiangiogenní léky, jako např. Thalidomid, Neovastat (AE-941), Bevacizumab, inhibitor receptoru tyrozinové kinázy SU11248 a další (14, 15, 16, 17). Antiangiogenní efekt vykazuje rovněž IFN- α , běžně užívaný v léčbě metastazujícího renálního karcinomu (18, 19).

Důležitá je dokonalá multidisciplinární spolupráce příslušných specialistů a rozvoj další výzkumné činnosti, který umožní vytypovat vhodné pacienty ke zvažované antiangiogenní léčbě. Stanovení hladin proangiogenních faktorů přesnými, senzitivními testy a jejich korelace s klinickým vývojem onemocnění je součástí našeho výzkumného záměru.

Tento příspěvek vznikl s podporou grantu IGA MZ ČR: NR/8914-4.

Literatura

1. Goetz, P., Krutílková, V.: Kancerogeneze. Postgraduální medicína, www.postgradmed.cz.
2. Klener, P.: Genetické změny. In: Klener, P.: Klinická onkologie, Galén, 2002, s. 51-58.
3. Foretová, L., Hrubá, M., Navrátilová, M.: Dědičnost jako rizikový faktor pro vznik nádorových onemocnění. In: Beňa, F., Brázdová, Z., Čadová, L., et al.: Onkologická rizika, 2001, 1. vyd. Brno, s. 45-54. ISBN 80-238-7620-1.
4. Martel, C.L., Lara, P.N.: Renal cell carcinoma: current status and future directions. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 2003; 45: 177-190.
5. Shuin, T., Yamazaki, I., Tamura, K., et al.: Recent advances in ideas on the molecular pathology and clinical aspects of von Hippel-Lindau disease. Int. J. Clin. Oncol., 2004; 9: 283-287.
6. Rini, B.I., Small, E.J.: Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol., 2005; 23:1028-1043.
7. Brauch, H., Weirich, G., Brieger, J., et al.: VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: Association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. Cancer Res., 2000; 60: 1942-1948.
8. Gallou, C., Joly, D., Mejean, A., et al.: Mutations of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: definition of a risk factor for VHL patients to develop an RCC. Hum. Mutat., 1999; 13: 464-475.
9. Kondo, K., Yao, M., Yoshida, M., et al.: Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: Relationship to clinicopathological parameters. Genes Chromosomes Cancer, 2002; 34: 58-68.
10. Schrami, P., Struckmann, K., Hatz, F., et al.: VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. J. Pathol., 2002; 196: 186-193.
11. Kamura, T., Maenaka, K., Kotoshiba, S., et al.: VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases. Genes Develop., 2004; 18: 3055-3065.
12. Kim, W., Kaelin, W.G.: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein: new insights into oxygen sensing and cancer. Curr. Opin. Genetics Develop., 2003; 13: 55-60.
13. Cohen, H.T., McGovern, F.J.: Renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med., 2005; 353: 2477-90.
14. Klener, P.: Angiogeneze a nádorová onemocnění. Remedia, 2002; 12(1): 2-8.
15. Koza, I.: Perspektivy internistickej terapie solidných nádorov. Vnitřní lékařství, 2001; 47(8): 510-515.
16. Ryška, A., Hovorková, E., Ludvíková, M.: Angiogeneze v nádorech. Část II. Metody a význam kvantifikace; angiogeneze jako prognostický ukazatel a cíl možných léčebných postupů. Čes.-slov. Patol., 2000; 36(2): 71-80.
17. Žaloudík, J.: Bioterapie nádorů: od poznávání podstaty nádorových onemocnění k cílené léčbě ... a zpět. Klinická onkologie, 2004; 17(1): 37-38.
18. Pour, L., Hájek, R., Buchler, T., et al.: Angiogeneze a antiangiogenní terapie u nádorů. Vnitřní lékařství, 2004; 50(12): 930-938.
19. Talač, R., Žaloudík, J., Pačovský, Z., Fait, V.: Neovaskularizace u solidních nádorů. Klin. onkologie, 1995; 6: 165-167.

Došlo: 22. 2. 2006
Přijato: 15. 6. 2006

DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY U NÁDORŮ ZE SKUPINY EWINGŮV SARKOM/PERIFERNÍ NEUROEPITHELIÁLNÍ TUMOR (ES/PNET) U DĚTÍ A MLADISTVÝCH.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EWING'S SARCOMA/PNET.

KRUSEOVÁ J.¹, SUMERAUER D.¹, STEJSKALOVÁ E.¹, KODET R.², MRÁČEK J.³, MATĚJOVSKÝ Z.⁴ ML., SCHOVANEC J.³, MALINOVÁ B.⁵, RYGL M.⁶, NEKOLNÁ M.¹, DRAHOKOUPILOVÁ E.¹, KABIČKOVÁ E.¹, MALÍŠ J.¹, KOUTECKÝ J.¹, ŠMELHAUS V.¹

¹ KLINIKA DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE 2.LF UK A FNM, PRAHA

² ÚSTAV PATOLOGICKÉ ANATOMIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY 2.LF UK A FNM, PRAHA

³ ORTOPEDICKÁ KLINIKA 2.LF UK A FNM, PRAHA

⁴ ORTOPEDICKÁ KLINIKA 1.LF UK A IPVZ FN BULOVIKA, PRAHA

⁵ RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODD. FNM, PRAHA

⁶ KLINIKA DĚTSKÉ CHIRURGIE 2.LF UK A FNM, PRAHA

Souhrn

V práci hodnotíme léčebné výsledky u pacientů s nádory skupiny Ewingova sarkomu. **Metodika:** V období let 1997-2003 jsme s touto diagnózou přijali 56 pacientů (28 chlapců a 28 dívek). Průměrný věk byl 12,8 let (2-23 let). Lokalizované onemocnění mělo 39 pacientů (70 %) a generalizované onemocnění 17 pacientů (30%). Používali jsme diagnosticko léčebné protokoly POG 9354/CCG7942 u 34 pacientů a EURO-Ewing 99 u 22 pacientů. Megachemoterapii jsme indikovali u 31 pacientů. **Výsledky:** U 44 pacientů jsme dosáhli kompletní remise nebo velmi dobré parciální odpovědi. Relaps onemocnění jsme prokázali u 14 pacientů. Zemřelo 21 pacientů (5x progresse onemocnění, 13x relaps, 3x toxické úmrtí). Celkové 5-leté EFS bylo 56% (lokalizované onemocnění 5-leté EFS 68% a generalizované onemocnění 5-leté EFS 26%). Medián sledování byl 2,5 roku (1-7 roku). Pacienti léčení protokolem POG 9354/CCG7942 měli celkové 5-leté EFS 51% s mediánem sledování 4,1 roku a protokolem EURO-Ewing 99 3-leté EFS 72% s mediánem sledování 1,9 roku. Pro vyhodnocení pozdních relapsů je nutná delší doba sledování. **Závěr:** Léčebné výsledky u lokalizovaného onemocnění, a to i u inoperabilních nádorů, jsou velmi dobré. Prognóza pacientů s generalizovaným onemocněním (zejména mimoplicní metastázy) zůstává i přes intenzivní léčbu nepříznivá a je potřeba najít nové léčebné postupy.

Klíčová slova: Ewingův sarkom/PNET, děti a adolescenti, diagnostika, léčba, výsledky

Summary

We evaluate the therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma tumours. **Methods:** In 1997 through 2003 we admitted 56 patients (28 girls and 28 boys) with this diagnosis. Their average age was 12.8 years (2-23). Localised disease was diagnosed in thirty nine patients (70%) while 17 patients (30%) had metastatic disease. We used protocols POG 9354/CCG7942 for 34 patients and EURO-Ewing 99 for 22 patients, respectively. Megachemotherapy was given in 31 patients. **Results:** Forty four patients achieved either complete remission or very good partial response. Fourteen suffered relapses. Twenty one patients died – 5 progressed, 13 relapsed and 3 died due to treatment related toxicity. The five year EFS was 56% (68% for the localised and 26% for the metastatic disease) with the median follow up of 2,5 years (1-7 years). Patients treated with POG 9354/CCG7942 had a 5 year EFS 51% with a median follow up of 4,1 years. The EURO Ewing 99 group had a 3 year EFS of 72% with a median follow up of 1,9 years. **Conclusion:** The results of treatment of localised and even inoperable tumours were very good. The prognosis for patients with metastatic disease (especially extra-pulmonary metastases) remains very poor in spite of intensive treatment. For these patients we need to find new methods of treatment.

Key words: Ewing sarcoma/PNET, treatment, children and adolescents, diagnostic, treatment, results

Úvod

Nádory ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroepiteliální nádor (ES/PNET) tvoří 4,4% všech nádorů dětského a adolescentního věku (1). Tento nádor poprvé popsal v roce 1921

James Ewing jako difúzní endoteliom kosti (2). Nyní je původ ES/PNET odvozován z cholinergních postgangliových buněk parasympatiku (3), připouští se i jeho možný vznik na podkladě blokady diferenciací pluripotentní kmenové stromální

buňky (4). Nádory ES/PNET jsou charakterizovány nenáhodnými chromozomálními přestavbami zahrnujícími gen EWS na 22. chromozómu (22q12) a geny ets rodiny transkripčních faktorů (FLI 1, ERG, FEV, ETV1, E1AF). Přepisem chimerických fúzních genů vznikají proteiny s funkcí aberantního transkripčního faktoru, odpovědného za maligní transformaci buňky. Průkaz uvedených specifických translokací, z nichž nejčastější je t(11,22)(q24,q12) prokazovaná ve více než 85% nálezích, potvrzuje příslušnost nádoru k rodině ES/PNET. Fúzní transkript EWS/ets je důležitý nejen pro diagnózu ES/PNET v odebrané nádorové tkáni, ale umožňuje navíc detekci minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni, krvi, autologních štěpích periferních kmenových hematopoetických buněk (PBSC), případně jiném biologickém materiálu (5,6). V rámci molekulárně biologické diagnostiky ES/PNET se také klade důraz na průkaz různých chromozomálních aberací, které by mohly hrát roli v predikci biologického chování nádorů skupiny ES/PNET.

ES/PNET nejčastěji postihuje dolní končetiny (45%), dále axiální skelet (33%) a horní končetiny (13%) (7,8). Jedná se o systémové onemocnění, které se rychle šíří převážně hematogenní cestou. Kolem 25% nemocných má v době stanovení diagnózy zjištělné metastázy. Zavedením multimodální léčby, kombinující intenzivní chemoterapii s lokální léčbou (operací s nebo bez zařazení radioterapie), se významně zlepšila prognóza pacientů s touto diagnózou (9,10,11). Optimální postup je biopsie, neoadjuvantní léčba (chemoterapie), definitivní operace a adjuvantní léčba (chemoterapie event. radioterapie). Mezi základní užívaná cytostatika patří vinkristin, adriamycin, aktinomycin D, cyklofosfamid, ifosfamid a etoposid. Uvedená cytostatika i megachemoterapie byly součástí protokolů POG 9354/CCG7942 a EURO-Ewing 99, které jsme používali u pacientů léčených na našem pracovišti. V práci uvádíme docílené výsledky a souhrn cytogenetických nálezů a translokací stanovených metodou RT PCR.

Pacienti a metody

V období let 1997-2003 jsme přijali na Klinikou dětské hematologie a onkologie 56 pacientů (28 chlapců a 28 dívek) s diagnózou ES/PNET. Charakteristika sledovaných pacientů je uvedena v **tabulce 1**. Lokalizaci primárního postižení a metastáz ukazuje **obrázek 1 a 2**. ES/PNET jsme diagnostikovali jako primární nádorové onemocnění u 55 pacientů, pouze jedna pacientka byla 16 let před stanovením diagnózy ES/PNET léčena pro astrocytom grade II v oblasti zadní jámy lební (ES/PNET vznikl mimo ozařovanou oblast).

Tabulka 1: Charakteristika sledovaných pacientů.

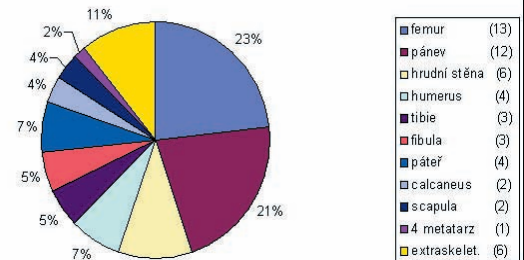
Pohlaví:	mužské	28 (50%)
	ženské	28 (50%)
Věk:	> 10 let	32 (57%)
	< 10 let	24 (43%)
Lokalizace:	končetiny	28 (50%)
	axiální skelet	22 (39%)
	jiné	6 (11%)
Rozsah postižení:	lokalizované	39 (70%)
	generalizované	17 (30%)

Histopatologické vyšetření jsme doplnili kromě klasického mikroskopického hodnocení imunohistochemickým průkazem exprese p-glykoproteinu 30/32 MIC2 monoklonální protilátkou Hb 71 a panelem imunohistochemických markerů neuronální diferenciace: NSE, vimentin, S-100 protein, Leu-7. Od roku 1999 jsme zavedli i cytogenetické vyšetření a metodu uhnězděné reverzně transkripční polymerázové řetězové reakce („nested“ RT-PCR) k detekci fúzních genů EWS/FLI1 a EWS/ERG. Pro cytogenetická vyšetření jsme nádorovou tkáň odebírali za sterilních podmínek do tkáňové kultury RPMI 1640 (Gibco). K vyšetření RT PCR jsme používali nativní

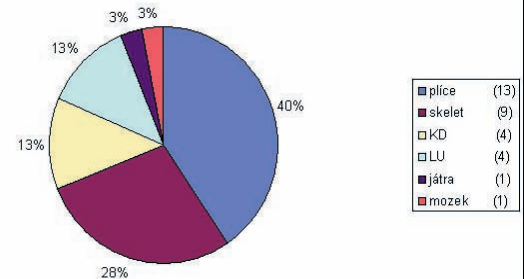
zmrazenou tkáň, uchovanou při (-80 °C), která umožňuje izolaci kvalitní RNA a dále kostní dřev odebranou do EDTA.

Ve sledovaném souboru pacientů porovnávané léčebné výsledky dosažené protokoly POG 9354/CCG7942 a EURO-Ewing 99. Srovnání dávek cytostatik a určení rizikových skupin uvádí **tabulka 2**. Zařazení lokální léčby - operace a radioterapie se řídilo pravidly jednotlivých léčebných protokolů. Při radioterapii jsme používali lineární urychlovač s energií záření X4-6MV.

Obrázek 1: Lokalizace primárního nádoru.



Obrázek 2: Lokalizace metastáz v době stanovení diagnózy.



Tabulka 2: Srovnání používaných protokolů.

POG 9354/CCG7942 dávky cyto/cykly	Rizikové skupiny
VCRI 1,5mg/m ² , Doxo 75mg/m ² , Vp 500mg/m ² , CYC 2,4 g/m ² , IFO 9 g/m ²	LR (nízké riziko): operabilní nd bez meta
CYC 4,2 g/m ² , IFO 12 g/m ² + viz výše	IMR (střední riziko): inoperabilní nd bez meta
IFO 15 g/m ² + AHSCT	HR (vysoké riziko): vstupně metastázy
EURO-Ewing 99 dávky cyto/cykly	Rizikové skupiny
6 cyklů VIDE - všechny rizikové skupiny	
VCRI 1,5mg/m ² , Doxo 60mg/m ² , Vp 450mg/m ² , Ifo 9g/m ²	
Dále VAI nebo VAC (VCRI 1,5mg/m ² + AMD 1,5mg/m ² , (CYC 2,1 g/m ² nebo IFO 6 g/m ²)	R1 loc- objem tu <200 ml, 0 meta
VIDE + VAI 8x nebo megachemoterapie	R2 loc- objem tu > 200 ml a R2 pulm - plicní meta
možnost experiment. léčby- jinak viz výše	R3 vstupně jiné než plicní meta

VCRI-vinkristin, Doxo-doxorubicin, Vp-etoposid, Cyc-cyklofosfamid, Ifo-ifosfamid, AMD-aktinomycin D, AHSCT- autologní transplantace kmenových buněk

Protokol POG 9354/CCG7942

V letech 1997 – 2000 jsme tímto protokolem léčili 34 pacientů – 19 chlapců a 15 dívek. Průměrný věk byl 11 let (2-22 let). Měli jsme 11 pacientů s onemocněním nízkého rizika (LR), 11 pacientů středního rizika (IMR) a 12 pacientů vysokého rizika (HR). Jen plicní metastázy mělo 5 pacientů. U 21 pacientů jsme indikovali megachemoterapii s převodem autologních progenitorových buněk.

Radioterapie - protokol POG 9354/CCG7942 doporučoval dávku 45 Gy s frakční dávkou 1,8 Gy, při reziduálním nálezu po chemoterapii a operaci či u inoperabilních nádorů s dozářením do celkové dávky 54,8 Gy.

Protokol EURO-Ewing 99

V letech 2001–2003 jsme tímto protokolem léčili 22 pacientů – 9 chlapců a 13 dívek. Průměrný věk pacientů byl 12,8 let (6–23 let). Zařazení do rizikové skupiny: R1 loc.- 12 pacientů, R2 loc.- 4 pacienti, R2 pulm.- 2 pacienti, R3–4 pacienti. U 10 pacientů jsme indikovali megachemoterapii s převodem autologních progenitorových buněk.

Radioterapie – protokol EURO-Ewing 99 používal dva režimy: buď hyperfrakcionovaný s dvěma frakcemi za den po 1,6 Gy v odstupu minimálně 6 hodin do celkové dávky 44,8 Gy, s pauzou 7–10 dní po podání poloviny celkové dávky, s dozářením eventuální reziduální choroby do 54,4 Gy a režim konzolidačního ozáření po ukončení chemoterapie, kdy se aplikovala dávka 45 Gy klasickou frakcionací po 1,8 Gy 1x denně.

Tabulka 3: Megachemoterapie 1997–2003

Indukční režimy	21x POG9354/CCG7942, 10x EURO-Ewing 99
Lokalizace primárního onemocnění	11x pánev, 6x femur, 5x hrudní stěna, 2x páteř 2x tibia, 1x fibula, 2x humerus, 1x lopatka, 1x retrop.
Metastatické onemocnění	14 x (jen plicí 6x)
Stav onemocnění před AHST	CR 12x, VGPR 17x, PR 2x
Přípravné režimy	21x Carbo 1000mg/m ² , Eto 640mg/m ² , Me 210mg/m ² 10x Busu 600mg/m ² , Me 140mg/m ²

Carbo – karboplatina, Vp- etoposid, Me – melfalan, Busu-busulfan

Součástí obou léčebných protokolů byla i megachemoterapie s převodem autologních progenitorových buněk (AHST). Souhrnné údaje o megachemoterapii uvádíme v **tabulce 3**. Indikovali jsme ji u pacientů, kteří měli metastatické postižení, inoperabilní nádory, nádory s objemem >200ml a dále při nálezu > 10% vitálních buněk při histopatologickém vyšetření nádorové tkáně po neoadjuvantní chemoterapii.

Výsledky:

Molekulárně biologické techniky:

Cytopenetické vyšetření nádorové tkáně se podařilo u 17 pacientů. V **tabulce 4** uvádíme přehled pacientů, v jejichž nádo-rech byly prokázány nenáhodné chromozomální přídatné změny. Na **obrázku 3 a 4** jsou uvedeny ilustrační karyotypy – ES/PNET lopatky a ES/PNET hrudní stěny.

Tabulka 4: Cytogenetické nálezy

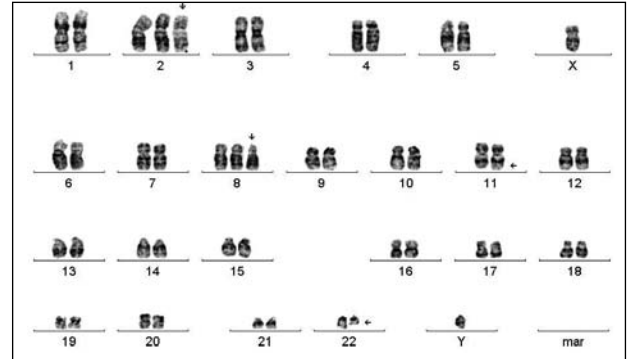
Primární nádor	Cytopenetický nález	Stav onemocnění
Lopatka l.dx. - lokaliz.onem.	bez translokace, +2,+8,+12,+21	CR
Pánev l.sin. - lokaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+8	CR
Hrudní stěna - lokaliz. onem.	Bez translokace,+5,+5,+6,-9,+20,+21,-22,+2xMarker	CR
Hrudní stěna – lokaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+2,+8	CR
Hrudní stěna – lokaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+8,+21	žije s PD
Kost stydká – generaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+12	Exitus
Lopatka l.sin. - generaliz.onem	47,XY,der(16)t(1,16)x2 PCR t(21,22)	Exitus

RT –PCR:

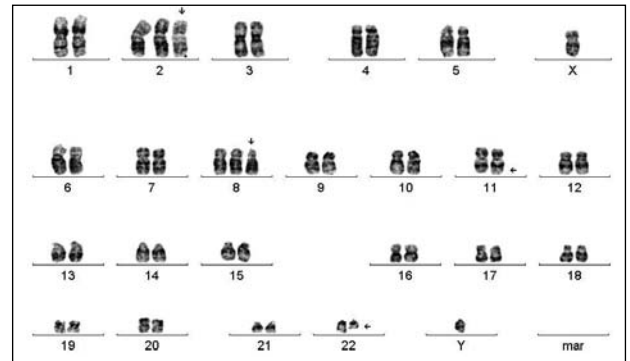
Vyšetřili jsme nádorovou tkáň od 38 pacientů získanou v době stanovení diagnózy nebo při relapsu onemocnění. Celkem 31x jsme prokázali fúzní transkript EWS/FLI1, a tedy translokaci t(11;22) a 4x EWS/ERG, t(21;22). Infiltraci kostní dřevě v době stanovení diagnózy metodou RT-PCR jsme vyšetřili u 43 pacientů. Přítomnost nádorových buněk v kostní dřevě jsme prokázali u 7 pacientů ze 32 vyšetřených (22%) s lokalizovaným onemocněním (včetně dvou pacientů s postižením regionálních lymfatických uzlin) a u 6 pacientů z 11 vyšetře-

ných (54%) se vzdálenými metastázami. Ve skupině, u které jsme infiltraci kostní dřevě neprokázali, přežívá bez známek onemocnění (EFS) 73% pacientů, ve skupině s pozitivním nálezem 52,8% (p=0,25, NS, log rank).

Obrázek 3: Ilustrační karyotyp ES/PNET lopatky.



Obrázek 4: Ilustrační karyotyp ES/PNET hrudní stěny.



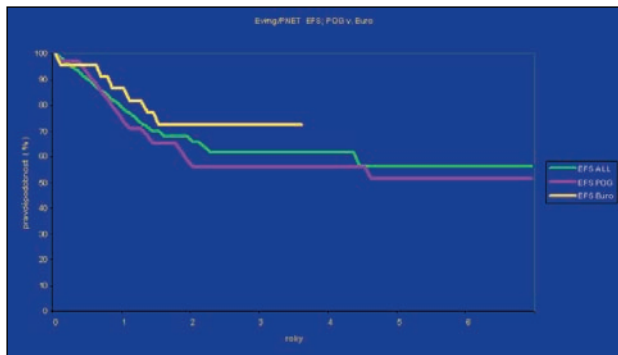
Léčebné výsledky

Lokální kontrola primárního nádoru: operaci jsme v primární léčbě indikovali u 38 pacientů a radioterapii u 26 pacientů. Skelet: resekce byla možná u 29 pacientů. Osm z nich jsme dále zajistili radioterapii. V této skupině 20 pacientů žije v kompletní remisi a 9 pacientů zemřelo. Tři pacienti měli lokální relaps. Amputace byla nutná u tří pacientů, kteří žijí v kompletní remisi onemocnění. Čtrnáct pacientů s inoperabilními nádory jsme léčili pouze radioterapií. Lokální relaps jsme v této skupině neprokázali. Extraskeletální lokalizace: u pěti pacientů jsme nádor odstranili makroskopicky radikálně a u jedné pacientky pouze subtotálně. Čtyři pacienty jsme zajistili radioterapií. Lokální relaps neměl žádný pacient a všichni žijí v kompletní remisi onemocnění.

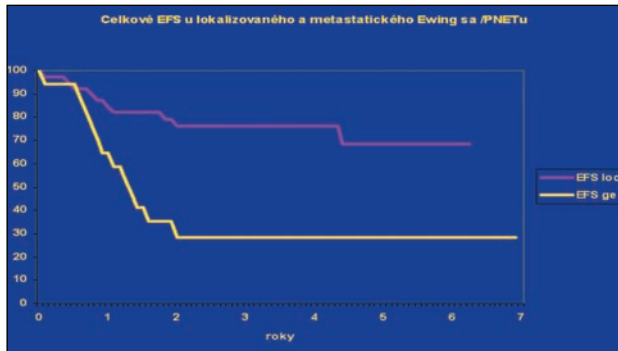
Srovnání léčebných odpovědí protokolu POG 9354/CCG 7942 a EURO-Ewing 99 uvádíme v **tabulce 5**. Celkové 5leté EFS pacientů s ES/PNET bylo 56% s mediánem sledování 2,5 roku (1–7 roků). Pacienti léčení protokolem POG 9354/CCG7942 měli 5-leté EFS 51% s mediánem sledování 4,1 roku a protokolem EURO-Ewing 99 3leté EFS 72% s mediánem sledování 1,9 roku – **graf 1**. Srovnání celkových léčebných výsledků u lokalizovaných a generalizovaných onemocnění uvádíme v **grafu 2**. U pacientů s lokalizovaným onemocněním (n=39) bylo celkové 5leté EFS 68%. U generalizovaných onemocnění (n=17) jsme dosáhli 5leté EFS 26%.

Relaps onemocnění jsme prokázali u 14 pacientů v rozmezí 6–49 měsíců od dosažení první remise. U jedenácti pacientů jsme indikovali léčbu druhé volby a u 3 pacientů pro rozsáhlou generalizaci procesu pouze léčbu symptomatickou. Třináct pacientů zemřelo a jednoho pacienta v současné době léčíme.

Graf 1: Srovnání celkového EFS protokolů EURO-Ewing a POG 9354/CCG 7942.



Graf 2: Srovnání celkového EFS u lokalizovaného a generalizovaného onemocnění.



Tabulka 5: Srovnání léčebných výsledků.

Protokol	POG 9354/CCG7942	EURO-Ewing 99
Počet pacientů	34 pacientů	22 pacientů
Progrese na léčbě	3 (2HR, 1IMR)	2 (1x R3, 1x R2 loc.)
Dosažení 1CR, VGPR	29 (8HR, 9IMR, 11LR)	20 (12xR1loc, 3xR2loc, 1xR2pulm)
Toxické úmrtí	3 (1HR, 2IMR)	0
Relaps	10 (5HR, 2IMR, 3LR)	4 (1x R2 pulm., 3xR3)
Toxické úmrtí	3 (2IMR, 1HR)	0
Žije v CR	18	16
Žije celkem	19	16
Exitus	15	6

- u pánevních lokalizací a meta postižení skeletu (zobrazovací metody obtížně definují CR v této lokalizaci)
- toxické úmrtí: 1x multiorganové selhání, 1x G negativní seps, 1x venookluzivní nemoc jater

Diskuse

Jedním ze základních předpokladů optimální léčby pacientů s ES/PNET je přesná diagnostika (12,13,14), pro kterou je nezbytný kvalitní odběr a zpracování nádorové tkáně (15,16). V centru pozornosti jsou především sekundární chromozomální změny, které mohou být markerem agresivního biologického chování nádoru. V současnosti se sleduje především souvislost trizomie chromozómu 8,12, nebalancované translokace (1,16) a delece 1p s rizikem nepříznivého průběhu onemocnění. Ačkoli se původně předpokládalo, že všechny tyto změny jsou obrazem proliferačně zvýhodněných buněk, a tedy se objevují při progresi nádoru, novější studie ukázaly, že trizomie 8 se častěji vyskytuje u pacientů s příznivým průběhem onemocnění (17). Trizomie 12 bývá spojena s komplexně změněným karyotypem a v současnosti se považuje za indikátor negativní prognózy, hlavně u pacientů s lokalizovaným onemocněním (18). V práci Kullendorffa a spol. měli pacienti s nadbytečným 1q chromozómem a s celkovým počtem chromozómů nad 50 infaustní prognózu (13). Ve většině zveřej-

něných studií se uvádí, že nebalancovaná translokace der(16)t(1;16) se vyskytuje u pacientů s metastázami nebo s časným relapsem onemocnění (16). Tato chromozomální změna není specifická pro Ewingův sarkom, s největší pravděpodobností se jedná o obecně platný marker nádorové progresy (13). V našem souboru byl nalezen nebalancované translokace (1;16) a delece 1p a trizomie 12 spojen s velmi nepříznivým průběhem onemocnění. Naopak všichni pacienti s trizomií 8 žijí v kompletní remisi onemocnění. Potud naše výsledky potvrzují publikované údaje. Abychom tyto chromozomální aberace mohli využít v léčebné strategii, je nutný velký počet vyšetřených pacientů. Bohužel i v naší republice se stále nedaří u všech pacientů tato cytogenetická vyšetření provést. Pozdě dodaný materiál odebraný na jiných pracovištích nelze již cytogeneticky zpracovat.

Druhou metodou, kterou rutinně provádíme na našem pracovišti je stanovení translokací EWS/ETS metodou RT-PCR. V sledovaném souboru jsme nepotvrdili prognostický význam minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni v době stanovení diagnózy. U této skupiny pacientů jsme se zaměřili i na průkaz MRN ve štepěch periferních kmenových hematopoetických buněk (PBPC). U pacientů s lokalizovaným onemocněním jsme vyšetřili celkem 40 vzorků PBPC od 23 pacientů. U pacientů s generalizovaným onemocněním jsme vyšetřili 18 vzorků PBPC od 10 pacientů. Pozorovali jsme nesignifikantní trend k častější kontaminaci štěpů u pacientů s primárně generalizovaným onemocněním ($p=0,06$, NS, t-test). Prokázaná kontaminace štěpů PBPC byla nicméně spojena se signifikantně horším přežitím u těchto pacientů (71,5% vs. 25,0%, $p=0,047$, log rank) (nepublikovaná data). Příčinou je pravděpodobně velká nádorová masa v době stanovení diagnózy a rezistence nádoru k použité léčbě. Cílem našeho pracoviště, shodným s cílem ostatních mezinárodních center, je získat co největší počet validních molekulárně biologických vyšetření, která by v budoucnu mohla ovlivnit léčebnou strategii u pacientů s diagnózou ES/PNET.

Další důležitý faktor v léčbě ES/PNET je lokální kontrola primárního nádoru (19,20). Autoři ze St.Jude Children's Research Hospital publikovali u svého souboru pacientů incidenci lokálního relapsu 10,8% za dobu 8 let. V naší skupině jsme lokální relaps prokázali u 8% pacientů. U operačních výkonů je snahou provést širokou resekci s minimálními funkčními následky. Nicméně i méně agresivní postup, vhodné kombinovaný s radioterapií, má své opodstatnění. Operace nesmí být natolik složitá, aby si vyžádala příliš velký odklad zahájení pooperační chemoterapie. Zde je třeba zejména zdůraznit vysoké riziko infekce při rozsáhlých rekonstrukcích. Významnou roli v lokální kontrole hraje radioterapie (21,22). V našem souboru jsme indikovali radioterapii podle doporučení používaných protokolů, s výjimkou pěti pacientů s postižením hrudní stěny. Tito pacienti byli vždy ozáření a pouze jeden z nich měl 8 měsíců po ukončené léčbě plicní relaps. Studie CESS 86 potvrdila, že radioterapie hrudní stěny je spojena s menším počtem systémových (především plicních) a kombinovaných relapsů (23).

Díky výše uvedeným postupům jsme u lokalizovaného onemocnění dosáhli velmi dobrých léčebných výsledků 5-leté EFS 68%, což odpovídá zkušenostem zahraničních pracovišť s 5-letým EFS 60-75% (24, 25).

Zvláštní skupinou je extraskeletální ES/PNET. Vzhledem k obecně malému počtu pacientů (i v jiných centrech) není otázka optimální léčby uzavřena. V současných protokolech je doporučena stejná léčba jako u ES/PNET postižující skelet. Stejný postup jsme volili i u našich pacientů. Z práce Ahmada a spol. vyplývá, že nejdůležitějším prognostickým faktorem u této skupiny je chirurgická léčba a věk pacientů – EFS pro pacienty < 16 let 77% vs. > 16 let 27% (26). Pět pacientů v naší skupině bylo mladších 13 let a jeden starší než 18 let. Jedna pacientka po neradikálním výkonu a s plicními metastázami podstoupila transplantaci. Ostatní pacienty z této skupiny

ny jsme léčili konvenční terapií. Všichni žijí v kompletní remisi onemocnění. Čtyři z šesti pacientů s extraskeletálním ES/PNET byli pro podezření na nenádorovou afekci operováni na jiných pracovištích.

Prognóza pacientů s primárně metastatickým ES/PNET je stále nepříznivá, 2-leté EFS < 30% (27). Námi dosažené výsledky, s výjimkou pacientů s plicními metastázami, byly stejně neuspokojivé - 5-leté EFS 26%. To potvrzuje i metaanalýza Pinkertona a kol. (28), která porovnávala léčebné strategie u metastatických ES/PNET, kde lepší přežití měli pouze pacienti s plicními metastázami - 5-leté EFS 40%. Studie CESS a EICESS prokázaly lepší přežití pacientů s plicními metastázami, kteří absolvovali radioterapii plic, 5-leté EFS 42% vs. 5-leté EFS 22%, u nichž radioterapie plic indikována nebyla. Tyto studie však neporovnávaly benefit radioterapie plic a konvenční léčby proti vysokodávkované myeloablativní léčbě bez radioterapie plic. U našich pacientů jsme při plicním metastatickém postižení zatím indikovali jen megachemoterapii, ale sledovaný počet pacientů je malý. Právě randomizovaná studie EURO-Ewing 99 má přinést odpověď, zda konvenční terapie s ozářením plic bude mít stejný efekt jako megachemoterapie. Léčebné možnosti pro pacienty s generalizací onemocnění (mimoplicní lokalizace) jsou omezené. Jedná se o skupinu s nejhorší prognózou (29). Metaanalýza EICESS studií pro primární multifokální ES/PNET s použitím různých transplantacních režimů měly 5-leté EFS 0-21% (27), což byly obdobné výsledky jako u studií, bez použití megachemoterapie - 5-leté EFS 5-19% (30). U našich pacientů s generalizovaným onemocněním jsme 14x zařadili megachemoterapii - deset z transplantovaných pacientů mělo systémový nebo kombinovaný relaps. V kompletní remisi žijí tři pacienti s plicním postižením a jedna pacientka, která měla metastatické postižení skeletu a kostní dřevě (4 letá dívka, doba sledování 5 let). Vzhledem k tomu, že na základě dosavadních zkušeností není jasné jak zlepšit prognózu této skupiny pacientů, je možné tyto nemocné ihned řadit do experimentálních studií.

I přes nejlepší standardní terapii má přibližně třetina pacientů s lokalizovaným onemocněním relaps nebo neodpoví na léčbu první volby. Selhání chemoterapie první volby je vždy známkou velmi špatné prognózy (19,23). Terapie druhé volby je většinou neefektivní (31,32,33). Ve studiích fáze I a II se zkoušela celá řada cytostatik karboplatina (19), cyklofosfamid a hycamtin (34), perorální etoposid (35). Pacienti zařazení do těchto studií většinou dosáhli jen částečné odpovědi nebo pro-

dloužení intervalu do další progresse onemocnění. U našich nemocných jsme v terapii druhé volby volili stejně kombinace cytostatik. Léčebné zkušenosti však byly stejně neuspokojivé. Práce Shankara a spol. hodnotila 64 pacientů s relapsy, kteří byli v rámci salvage terapie léčeni standardní chemoterapií, aktinoterapií i megachemoterapií. Léčebné výsledky, nezávisle na léčebné strategii, byly špatné, lepší OS měli pacienti s relapsem > 2 roky od dosažení remise - OS 25% vs. 8% (P < 0.001) (32). Studie St.Jude Children's Research Hospital u 71 pacientů s relapsem také potvrdila, že lepší je prognóza pacientů, kteří relabují více než 2 roky od dosažení remise - relaps > 2 roky - 5 leté PFS 34,9% +/- 8,5% vs. relaps < 2 roky PFS 5,0% +/- 2,8% (31). Relaps onemocnění > 2 roky od dosažení remise (49 měsíců) jsme prokázali pouze u jednoho pacienta, kterého v současnosti léčíme chemoterapií druhé volby.

Závěr

U lokalizovaných forem, včetně inoperabilních nádorů, dosahujeme velmi dobré léčebné výsledky. Problémem jsou generalizovaná onemocnění (mimoplicní lokalizace), u kterých i přes maximální intenzifikaci léčby zůstává prognóza velmi špatná. Stejně infaustní prognózu měly relapsy onemocnění. Megachemoterapie byla v našem souboru efektivní pouze u lokalizovaných onemocnění a plicních metastáz. V tomto období jsme však neměli kontrolní skupinu pacientů léčených pouze konvenční terapií. Protokol EURO-Ewing 99 je v současné době standardním evropským protokolem pro pacienty s touto diagnózou. Jedním z jeho cílů je randomizace mezi konvenční chemoterapií v kombinaci s radioterapií a megachemoterapií. Pacienti léčení na naší klinice jsou poslední dva roky také randomizováni v rámci tohoto protokolu. Potřebujeme delší časový odstup, abychom se mohli vyjádřit k přínosu megachemoterapie u některých skupin pacientů a k eventuálnímu riziku vzniku pozdních relapsů. Je nutný vznik dalších studií pro pacienty s generalizovanou formou onemocnění. Cytogenetické a molekulární metody doplňují základní histopatologické vyšetření nádorové tkáně. Mají význam nejen diagnostický, ale i prognostický. K jejich využití je nutné získat nádorovou tkáň zpracovanou a odebranou podle zásad moderní patologie. Operace všech pacientů s ES/PNET se mají provádět ve specializovaných centrech.

Práce byla podpořena grantem
VZ MZO 00064203

Literatura

1. Koutecký J a kol.: Nádorová onemocnění dětí a mladistvých. Karolinum, Praha, 1997.
2. Ewing J.: Diffuse endothelioma of bone. Proc. N.Y. Pathol Soc, 1921, 21: 17-24.
3. Pizzo PA and Poplack DG: Principles and Practice of Pediatric Oncology, editors, JB Lippincott-Raven Co, Philadelphia, 2002.
4. Torchia EC, Jaishankar S, Baker SJ: Ewing tumor fusion proteins block the differentiation of pluripotent marrow stromal cells. Cancer research, 2003, 63: 3464-3468.
5. de Alava E, Kawai A, Healey JH et al.: EWS-FLI 1 fusion transcription structure is an independent determinant of prognosis in Ewing_s sarcoma. J Clin Oncol, 1998,4: 1248-1255.
6. Dagher R, Pham A, Sorbara L et al.: Molecular Confirmation of Ewing Sarcoma. J Pediatr Hematol Oncol, 2001, 23: 221-224.
7. Burchill S A : Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities. J Clin Pathol, 2003, 56: 96-102.
8. Fuchs B, Valenzuela RG, Inwards C et al.: Complications in long term survivors of Ewing sarcoma. Cancer, 2003, 98: 2637-2692.
9. Krasin JM, Galindo CR, Davidoff AM et al.: Efficacy of combined surgery and Irradiation for localized Ewing_s sarcoma family of tumors. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43: 229-236.
10. Hawkins D, Felgenhauer J, Park J et al.: Peripheral Blood Stem Cell support reduces the toxicity of intensive chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. Cancer, 2002, 15: 1354-1364.
11. Nagarajan R, Neglia J, Clohisy D et al.: Limb salvage and amputation in

- Survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: What are the long-term implications? J Clin Oncol 2002,20: 4493-4501.
12. West DC: Ewing sarcoma family of tumors. Current opinion in oncology,2000,12: 323-329.
13. Kullendorff C M, Mertens F, Donner M et al.: Cytogenetics aberrations in Ewing sarcoma: are secondary changes associated with clinical outcome? Med Ped Oncol, 1999, 32: 79-83.
14. Aykut U, Uren A, Wolf V, Yu-Feng S et al.: Wnt/Frizzled Signaling in Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43: 243-249.
15. Kodet R, Mrhalová M, Krsková L a kol.: Život patologa mezi molekulami - výstroj a výzbroj pro přežití. Klinická Onkologie, 2004, 17 : 3-8.
16. Amiel A, Ohali A, Fejgin M et al.: Molecular cytogenetic parameters in Ewing sarcoma. Cancer genetics and Cytogenetics 2003, 140: 107-112.
17. Zielenska M, Zhang M Z, Kwan N et al.: Acquisition of Secondary structural chromosomal changes in pediatric Ewing sarcoma is a probable prognostic factor for tumor response and clinical outcome. Cancer, 2001, 91: 2156-2164.
18. Hattinger CM, Potschger U, Tarakanen Metal.: Prognostic impact of chromosomal aberrations in Ewing tumours. Br J Cancer, 2002, 86: 1763-1769.
19. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al.: Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the institutio ortopedico Rizzoli. J Clin Oncol, 2000, 18: 4-11.
20. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al.: Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25: 118-124.

21. Zogopoulos G, Teskey L, Sung L et al.: Ewing Sarcoma: favourable results with combined modality therapy and conservative use of radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43: 35-39.
22. Merchant TE, Kuschner BH, Sheldon JM et al.: Effect of low dose radiation therapy when combined with surgical resection for Ewing sarcoma. *Med Ped Oncol*, 1999, 33: 65-70.
23. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al.: Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 3044-3052.
24. Jenkin D R, Al-Fawaz I, Al-Shabanah M et al.: Localised Ewing sarcoma/PNET of Bone-prognostic factors and international data comparison. *Med Ped Oncol*, 2002, 39: 586-593.
25. Schuck A, Ahrens S, Konarzewska A et al.: Hemithorax irradiation for Ewing tumors of the chest wall. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, 2002, 54: 830-838.
26. Ahmad R, Mayol B, Davis M et al.: Extraskeletal Ewing's Sarcoma. *Cancer* 1999, 85: 728-731.
27. Burdach S, Bahlburg A, Laws H J: High dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: Results of Two consecutive regimens assessing the role of total - body irradiation. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21: 3072-3078.
28. Pinkerton C R, Bataillard A, Guillo S et al.: Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer*, 2001, 34: 1338-1344.
29. Burdach S, Jurgens H: High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 94: 561 - 569.
30. Cotteril S J, Ahrens S, Paulussen M et al.: Prognostic Factors in Ewing's tumor of Bone: analysis of 975 patients from the European intergroup cooperative Ewing's sarcoma study group. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 3108-3114.
31. Rodrigues Galindo C, Billups C A, Kun L E et al.: Survival after recurrence of Ewing's tumors: The St. Jude Children's Research Hospital experience, 1979- 1999. *Cancer*, 2002, 94: 561-569.
32. Shankar A G, Ashley S, Craft A W et al.: Outcome after relapse in an unselected Cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol.*, 2003, 40:141-147.
33. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al.: Local and systemic control in Ewing's sarcoma of the femur treated with chemotherapy, and locally by radiotherapy and/or surgery. *The Journal of bone and joint surgery (Br)*, 2003, 1: 107-114.
34. Saylor R L, Stine K C, Sullivan J et al.: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3463-3469.
35. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I et al.: Oral etoposide for recurrent/progressive sarcomas of childhood. *Pediatric Blood and Cancer*, 2003, 42: 320-324.

Došlo: září 2006
Přijato: 26. 11. 2006

knihy

EARLY BREAST CANCER - FROM SCREENING TO MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT, SECOND EDITION QUERCIDELLA ROVERE, G., WARREN, R., BENSON, J. R. (EDS.)

London - New York, Taylor and Francis 2006 492 str., 377 obr., 63 tab., cena 195,- GBP, ISBN 1-84184-384- 9

Kniha sestává ze 42 kapitol rozdělených do následujících sekcí: hodnocení rizika a prevence zhoubných nádorů prsu, screening, zobrazování, metody odebrání tkáně pro diagnostiku, multidisciplinární management, informovaný souhlas a soudní spory. Editoři knihy jsou z ústavů v Londýně a Cambridge, na obsahu knihy spolupracovalo 60 odborníků převážně z Velké Británie.

V první sekci jsou kapitoly s tematikou screeningu, mamografie, genetikou a endokrinní prevencí. Roční výskyt rakoviny prsu v Anglii a Walesu je u 40 tisíc žen, při čemž jich 13 tisíc zemře na toto onemocnění. Genetika rakoviny se v posledním desetiletí stala novým oborem, kategorizace žen do skupin s vysokým, středním a průměrným (nízkým) rizikem umožnila genetické testování těch nemocných, u kterých by to mohlo přinést prospěch. Referuje se o čtyřech preventivních trialech s tamoxifenem u zdravých žen se zvýšeným rizikem rakoviny prsu. Dosavadní výsledky ukazují, že v budoucnu bude možná účinná prevence u skupin žen s pokud možno přesně definovaným vysokým rizikem.

Druhá sekce obsahuje kapitoly věnované biologickému základu screeningu, mamografickému screeningu žen ve věku do 50 let, kritickému posouzení screeningu žen nad 50 let, organizaci a zajištění kvality. Tvrdí se, že je neetické provádět screening u žen pod 50 let bez získání v prvním kroku jejich informovaného souhlasu; toto má být podkladem pro diskuzi, zda vyšetřovat nebo nikoliv ženy této věkové kategorie. Pokud se týká žen nad 50 let, experti souhlasí, že screening má být pri-

oritou, problémem je však poměr nákladů a efektivity. Poznává se, že odhadnuté náklady na screening vztažené na rok zachovaného života jsou dvakrát vyšší ve Španělsku než v Holandsku nebo Velké Británii.

V sekci o zobrazování se diskutuje s názorem některých kliniků, že snímek prsu by měl umožnit klasifikovat ženy podle jejich relativního rizika vývoje zhoubného nádoru, buď s použitím třídění podle vzhledu mamografického snímku nebo jednoduše identifikací přítomnosti dysplazie nebo fibrocystické změny, o níž se často předpokládá, že je konsistentní s hutnou tkání prsu. Dokládá se, že zobrazení prsu nedovoluje v současné praxi žádnou přesnou a konzistentní předpověď rakoviny prsu a nemělo by být uváděno jako omluva zdůvodňování nadměrné frekvence kontrol vybraných pacientů. V této sekci jsou též kapitoly o mikrokalcifikacích, ultrazvuku aj., v jedné kapitole je pojednáno o digitální mamografii, MRI, PET aj.

Temata některých zajímavých kapitol z dalších sekcí: aspirační cytologie tenkou jehlou, preoperativní lokalizace nehmavných abnormalit prsu, normální prs a benigní léze, invazivní karcinom prsu, molekulární vyšetřování nemocí prsu, duktální karcinom in situ, chirurgické zásahy, úloha intraoperativní radioterapie v konzervativní léčbě časného stadia rakoviny prsu, systémová adjuvantní terapie aj.

Toto obdivuhodné dílo představuje zevrubný a aktuální popis problematiky umožňující čtenáři porozumět zhoubnému onemocnění prsu z hlediska epidemiologie, genetiky a screeningu, patologie, diagnostiky, léčby a prevence. Text je doprovázen mnoha snímky, z nichž je asi třetina barevných, přehlednými tabulkami odlišenými barevně od textu, závěry a bohatou literaturou za každou kapitolou a podrobným rejstříkem. Informace pro objednání díla lze nalézt na internetové adrese.

V. H.

JE POUŽITÍ LITHIA K PROFYLAXI A K LÉČBĚ CHEMOTERAPIÍ INDUKOVANÉ NEUTROPENIE OPODSTATNĚNÉ A BEZ RIZIKA? KLINICKO-EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE.

IS AN ADMINISTRATION OF LITHIUM FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CHEMOTHERAPY INDUCED NEUTROPENIA WELL-FOUNDED AND SAFE?

SVOBODA M.^{1,3}, HAJDÚCH M.^{2*}, KLEINOVÁ J.¹, HOLÁNEK M.¹, RADOVÁ L.², LIPERT J.², ŠIMÍČKOVÁ M.¹, GOMBOŠOVÁ J.³, FOLBER F.³, CHOBOLA M.³, ANDRAŠÍNOVÁ T.³, PASEKA T.³, KONEČNÁ E.¹, SLEZÁKOVÁ R.¹, SOŠKOVÁ R.¹, NAGYOVÁ L.¹, GRELL P.^{1,3}, GARAJOVÁ I.^{1,3}, SOLAŘÍKOVÁ I.¹, ZVARÍKOVÁ M.¹, HANÁK L.¹, VALÍK D.¹, PETRÁKOVÁ K.¹ A VYZULA R.^{1,3}

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

²LABORATOŘ EXPERIMENTÁLNÍ ONKOLOGIE, DĚTSKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF

³LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

Souhrn

Východiska: Hematologická toxicita patří k nežádoucím účinkům protinádorové léčby a může vést k závažnému iatrogennímu poškození pacienta. Lithium je tradičně využíváno k profylaxi a k léčbě chemoterapií indukované neutropenie, neboť jeho podávání indukuje reverzibilní leukocytózu. Výzkum z posledních let dokazuje, že lithium inhibuje apoptózu a stimuluje proliferaci buněk, a to prostřednictvím přímého vlivu na GSK-3 β a Akt/PKB kinázu. Obě kinázy hrají zároveň důležitou roli v procesu přežívání a chemorezistence nádorových buněk. **Soubor, metody:** V naší práci jsme u 53 primárních tumorů provedli 151 MTT testů chemorezistence k vybraným cytostatikům, a to za přítomnosti lithia nebo s cytostatikem samotným. Na souboru 106 pacientů jsme sledovali vliv lithia na hematopoézu a na vývoj nádorového onemocnění. Analyzovali jsme 349 párových vyšetření krevního obrazu a hodnotili jsme čas do progresu. **Výsledky:** Prokázali jsme enormní nárůst chemorezistence primárních nádorů testovaných In-vitro k doxorubicinu ($p < 0,0001$) a k paklitaxelu ($p < 0,0003$) za přítomnosti lithia. U vyselektované skupiny pacientů jsme prokázali, že vyšší počet aplikací lithia byl spjatý s časnou progresí onemocnění ($p = 0,0061$). Podávání lithia vedlo k vzestupu leukocytů a neutrofilů, výsledek však nebyl statisticky významný ($p = 0,21$ a $0,14$). **Závěr:** Užívání lithia k profylaxi a k léčbě chemoterapií navozené myelotoxicity není opodstatněné a je spjato s rizikem indukce chemorezistence nádoru.

Klíčová slova: lithium, chemoterapie, hematologická toxicita a neutropenie, chemorezistence, MTT test

Summary

Background: Hematologic toxicity belongs to the most common adverse effects of cancer chemotherapy and can lead to serious iatrogenic harm of the patient. Lithium is traditionally used for prophylaxis and treatment of chemotherapy induced neutropenia, because its application induces a reversible leucocytosis. Recent investigations demonstrate that Lithium inhibits apoptosis and stimulates cell proliferation through a direct effect on GSK-3 β and Akt/PKB kinase. Simultaneously, both kinases are playing an important role in survival process and chemoresistance of tumor cells. **Material, methods:** In 53 primary tumors we carried out 151 MTT tests of chemoresistance to selected cytotoxic drugs with presence or absence of Lithium. In a group of 106 patients the Lithium effect on hematopoiesis and on a development of cancer was evaluated. We analyzed 349 pair-examinations of blood counts and measured the time to progression. **Results:** We demonstrated an enormous increase in chemoresistance of primary in-vitro tested tumors to doxorubicin ($p < 0,0001$) and paclitaxel ($p < 0,0003$) in the presence of Lithium. In a selected group of patients we demonstrated that a higher rate of Lithium applications leads to early disease progression ($p = 0,0061$). Lithium administration resulted in increased count of leukocytes and neutrophiles, but the effect was not significant. **Conclusion:** Administration of Lithium for prophylaxis and treatment of chemotherapy induced neutropenia is unjustified and causes increased tumor chemoresistance.

Key words: Lithium, chemotherapy, hematologic toxicity, neutropenia, chemoresistance, MTT test

Úvod

Hematologická toxicita patří k častým a nejzávažnějším nežádoucím účinkům protinádorové léčby, zejména chemoterapie. Vznik febrilní neutropenie může přímo ohrozit život pacienta a podpůrná léčba těchto stavů je finančně značně nákladná (1). Asymptomatická neutropenie dokáže rovněž iatrogeně poškodovat pacienta v případech, kdy lékař u kurativní chemoterapie indikuje redukcí dávky cytostatika nebo prodloužení intervalů mezi jednotlivými sériemi léčby. Dochází tím ke snížení relativní intenzity dávky chemoterapie (RDI), což může mít nepříznivý dopad na výsledky protinádorové léčby, včetně délky celkového přežití (2).

Až do roku 1991, kdy se v klinické praxi začaly používat růstové faktory myelopoézy (RFM) (např. G-CSF a GM-CSF), byly možnosti profylaxe a léčby chemoterapií indukované neutropenie (CIN – chemotherapy induced neutropenia) a febrilní neutropenie (FN) značně omezené. Kromě snížení RDI bylo možné použít granulocytárních transfúzí nebo leukocytózujičích léčiv. Jednalo se o léčiva primárně určená pro jiný účel, jejichž vedlejším účinkem byla benigní a reverzibilní leukocytóza (např. kortikoidy a lithium). V současné době, kdy máme RFM běžně k dispozici, je přístup v podobě snižování RDI u kurativní chemoterapie spornou volbou, a aplikace granulocytárních transfúzí a kortikoterapie jsou obecně spojeny s vysokým rizikem infekčních komplikací. Podávání lithia však nadále zůstává empiricky ověřenou, úspěšnou, dobře tolerovanou a cost-effective alternativou k aplikaci RFM (3-5).

Až dosud bylo používání lithia za účelem stimulace hematopoézy považováno za relativně bezpečné. Pozornost lékařů se maximálně zaměřila na poučení o možném výskytu jeho nežádoucích účinků (především nauzea, průjem, třes rukou a zmatenost). Vycházelo se přitom jak z vlastní zkušenosti, tak i z více než 50 let historie používání lithia v psychiatrii, kde je indikováno k profylaxi a k léčbě bipolární poruchy (6). Podávání lithia probíhalo i přesto, že molekulární mechanismy jeho působení nebyly dostatečně vysvětleny. Až v posledních pěti letech zejména neuropsychiatrické literární zdroje publikují práce, které se tomuto aspektu věnují a mimo jiné dokazují, že lithium má i silný neuroprotektivní účinek. Mechanismus tohoto účinku spočívá ve schopnosti lithia přímo regulovat aktivitu AKT/PKB (dále jen AKT) a GSK-3 β kinázy (7-9).

Obě kinázy jsou součástí PI3K/AKT signální dráhy, která je spojnicí extracelulárních receptorů růstových faktorů s efektorými jejich funkcí. PI3K/AKT dráha je základní signální cestou, která se uplatňuje v procesech buněčné proliferace, kterou stimuluje, a programové smrti buňky – apoptózy, kterou inhibuje. PI3K/AKT signální dráha v normální buňce nabyvá na významu především tehdy, nastanou-li pro její životaschopnost nepříznivé extracelulární podmínky (např. přítomnost toxických látek) (10). Její aktivita je schopna zabránit jak vzniku, tak i realizaci již iniciovaného apoptotického děje. Bohužel, stejnou funkci plní PI3K/AKT signální dráha i v nádorové buňce. In vitro provedené experimenty s nádorovými buněčnými liniemi dokazují, že aktivace této dráhy vede ke zvýšenému přežívání a proliferaci nádorových buněk a spolupodílí se na vzniku primární a sekundární chemorezistence (10). O významu PI3K/AKT cesty svědčí i to, že některé její inhibitory již dosáhly fáze klinického zkoušení (12).

Přehledovou práci, která předkládá současné poznatky o mechanismu působení lithia a popisuje jeho využití za účelem stimulace hematopoézy, publikujeme v časopisu Klinická onkologie (13).

Rozhodli jsme se proto zrealizovat klinicko-experimentální studii, která si vytyčila následující cíle: 1. zhodnotit vliv lithia na chemorezistenci primárních tumorů k vybraným cytostatikům v in-vitro experimentu, 2. provést retrospektivní analýzu

souboru pacientů, kterým bylo lithium aplikováno za účelem profylaxe nebo léčby CIN, a vyhodnotit jeho vliv na krevní elementy a případně i na vývoj nádorového onemocnění.

Materiál a metody

Soubor primárních tumorů

Na 53 vzorcích primárních tumorů bylo v in vitro podmínkách provedeno 151 cytotoxických MTT testů chemorezistence. Histogenetický původ nádorů udává tabulka č. 1.

Tabulka 1: Charakteristika primárního souboru		
Počet pacientů s min. 1 aplikací lithia v letech 2003-04	648	
Počet pacientů zařazených do studie*	106	
z toho počet s hodnotitelným vývojem choroby	88	
Počet pacientů v kontrolním souboru	51	
Zastoupení zhoubných novotvarů v primárních souborech		
Zhoubné novotvary (ZN)	Soubor pacientů	Soubor primárních tumorů (MTT test)
ZN prsu	29	8
ZN vaječníků	20	20
ZN gastrointestinální	16	3
ZN těla a hrdla dělohy	8	0
ZN bronchogenní	7	9
ZN neznámého origa	4	4
ZN urogenitální	2	2
ZN měkkých tkání	1	0
ZN krevních buněk	1	7

*Poznámka: pacienti, kteří splnili kritéria užšího výběru – viz. text

MTT test

K analýze *in-vitro* senzitivity nádorových buněk na cytostatika byl použit třídení MTT test. Suspenze vitálních nádorových buněk byla získána z dodaných vzorků použitím enzymatického trávení a gradientovou centrifugací na hustotním gradientu Ficoll-Metatrizoát (1,077 g/ml; Pharmacia, Švédsko). Buňky byly dvakrát promývány v RPMI 1640 (s přísadkem: 2mM glutamin, bikarbonát sodný, 100U/ml penicilin, 100 μ g/ml streptomycin; Sigma, USA) Po druhém promytí byla buněčná peleta suspendována v kultivačním médiu RPMI 1640 s přísadkou antibiotik (viz výše) a 15% fetálního hovězího séra (Biocrom, Česká republika), 5 μ g/ml inzulínu a 5 μ g/ml transferinu, v konečné koncentraci 1–2x10⁶ buněk / ml obohaceného média. Osmdesát μ l buněčné suspenze bylo rozkapáno do 96-jamkových panelů obsahujících 20 μ l vhodně naředěného cytostatika. Nádorové buňky byly vystaveny působení každého léčiva ve dvou opakovaných a v šesti různých koncentracích po dobu tří dnů při teplotě 37°C a v atmosféře obohacené s 5% CO₂. V našem experimentu byla chemorezistence/chemosenzitivita primárních tumorů testována k cisplatině, melfalanu, doxorubicinu a paklitaxelu. Tato cytostatika byla testována samostatně, nebo v přítomnosti 10mM či 2mM lithia (LiCl, chlorid lithný, Sigma, USA). Kontrolní nádorové buňky byly kultivovány bez použití cytostatik a lithia. Na závěr kultivace bylo ke každé jamce přidáno 10 μ l MTT (5mg/ml) a inkubováno dalších 6 hodin. Žlutá tetrazoliová sůl byla redukována na modrý formazan pouze živými buňkami. Formazanové krystaly byly rozpuštěny pomocí 100 μ l 10% vodného roztoku laurylsulfátu sodného (pH = 5,5) přes noc při 37°C. Optická denzita byla měřena při 540nm pomocí přístroje Labsystem iEMS Reader MF (UK) a přežívání nádorových buněk bylo vypočítáno pomocí vzorce: IC₅₀ = (absorbance v jamkách s cytostatiky / absorbance v kontrolních jamkách) x 100. IC₅₀ hodnota je koncentrace cytostatika letální pro 50% nádorových buněk a byla vypočítána ze získaných křivek dávkové závislosti.

Soubor pacientů

Pomocí nemocničního informačního systému Masarykova onkologického ústavu jsme v období let 2003 až 2004 identi-

fikovali 648 pacientů, kterým bylo aplikováno lithium za účelem stimulace hematopoézy. Z tohoto počtu bylo vybráno 106 pacientů, kteří splnili následující kritéria: 1) byli léčeni paliativní chemoterapií, 2) alespoň dvě aplikace chemoterapie byly doprovázeny podáváním lithia, a to po dobu 5 až 10 dnů, v denní dávce 1000 mg, 3) měli provedeno alespoň jedno párové vyšetření krevního obrazu, přičemž první vyšetření nastalo v době předpokládaného nejvyššího poklesu elementů bílé krevní řady po aplikaci chemoterapie (den 1), a druhé vyšetření následovalo po ukončení podávání lithia (podrobněji viz. dále). Časné parametry efektivity léčby bylo možné na základě údajů ve zdravotnické dokumentaci spolehlivě vyhodnotit u 88 z původních 106 pacientů. Zvlášť byl hodnocen soubor 46 pacientů, kteří byli léčeni první linií paliativní chemoterapie obsahující i jiné, než pouze alkylační cytostatikum. Stanovení léčebné odpovědi bylo založeno na RECIST kritériích. Podrobnosti o souborech pacientů udává tabulka č. 1 a 2.

Počet pacientů v klinickém souboru	88	
z toho léčených 1. linií paliativní chemoterapie	55	
Počet aplikací chemoterapie u 1 pacienta - průměr	7	
Počet sérií podání lithia v průběhu chemoterapie - průměr	3	
Medián relativní intenzity dávky chemoterapie (RDI) v souboru	86 %	
Charakteristika podsouboru pacientů léčených 1. linií paliativní chemoterapie obsahující i jiné, než pouze alkylační cytostatikum		
Počet pacientů	46	
Progrese choroby	< 7 měsíců	≥ 7 měsíců
Počet pacientů	25	21
z toho počet pacientů s podáním lithia u ≥ ½ aplikací chemoterapie	20	8
Medián RDI	90%	84%
ZN prsu	8	9
ZN bronchogenní	4	2
ZN těla a hrdla dělohy a vaječníků	3	4
ZN gastrointestinální	7	5
ZN urogenitální	1	0
ZN jiné a neznámého origa	2	1

Pacientům (počet v závorce) byly aplikovány následující režimy chemoterapie: AC (3), CAP (4), CBDCA (2), CBDCA/CFA (5), CBDCA/CFA/ADM (1), CBDCA/IFO (1), CAMPTO (3), DBD (1), DDP/CAMPTO (3), DDP/Gemzar (2), DDP/VP (2), FAC (2), FEM (1), FED (1), FOLFIRI (5), Gemzar (5), Gemzar/CBDCA (3), Gemzar/NVLB (1), Hycamtin (5), CHOP (1), IP (4), NVLB (3), NVLB/Xeloda (2), Paklitaxel (4), Paklitaxel/CBDCA (4), Paklitaxel/Gemzar (1), Docetaxel (7), Docetaxel/CBDCA (3), Docetaxel/NVLB (3), Docetaxel/Xeloda (1), VP (1), VP/CBDCA (3), XELIRI (1). Zkratky a podrobnosti k uvedeným režimům chemoterapie naleznete v publikaci: „Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění“ (14).

Soubor párových vyšetření krevních obrazů

Za účelem vyhodnocení působení lithia na krevní elementy bylo v testovaném souboru 106 pacientů zpracováno celkem 261 párových vyšetření (pv) krevního obrazu. Dvojice vyšetření byla tvořena hodnotou příslušného krevního elementu v den zahájení (den 1) a v den ukončení měření. Z těchto vyšetření bylo 83 pv vyřazeno pro leukocytózu (leukocyty > 10,1x10⁹/l) a/nebo granulocytózu (neutrofilů > 5,7x10⁹/l) ve druhém odběru, a to z důvodu, že nebylo možné vyloučit případný vliv jiného leukocytózujičícího činitele, např. infekci. Kontrolní soubor tvořilo dalších 42 pacientů, od kterých jsme zpracovali 50 pv krevního obrazu. U 30 z těchto pacientů nebyla podávána žádná podpůrná léčba myelosuprese (36 pv) a u 12 pacientů byly v období 7 dnů aplikovány 3 dávky RFM G-CSF (14 pv). V případech, kdy byly podávány RFM jsme nepoužili vylučovací kritérium leukocytózy a granulocytózy. Abychom mohli statisticky vyhodnotit vliv lithia na myelopoézu, byl testovací soubor upraven tak, aby měly hodnoty neutrofilů získané při prvním vyšetření (den 1) v testovacím i v kontrolním souboru shodnou distribuci. Tato úprava způsobila redukci párových

vyšetření v testovacím souboru na konečných 86 v případě hodnocení neutrofilů a 83 v případě leukocytů. Blížší charakteristiku těchto souborů obsahuje tabulka č. 3.

Počet analyzovaných párových vyšetření krevního obrazu		349			
z toho v testovacím souboru		261			
z toho v kontrolním souboru		88			
Krevní element	Podmínky experimentu Látka - dávka/dny	Počet párových analýz*	Den 1 (medián x10 ⁹ /l)	Den 7 (medián x10 ⁹ /l)	Srovnání D1 a D7 p=
Leukocyty	Lithium (Li) - 1g/D1-7	83	2,49	4,45	1,3x10 ⁻¹⁹
Neutrofilů	Lithium (Li) - 1g/D1-7	86	0,95	2,45	3,8x10 ⁻¹⁷
Leukocyty	Li 1g+Prednison 20-40mg (Li+P)/D1-7	20	2,36	5,51	2,2x10 ⁻⁷
Neutrofilů	Li 1g+Prednison 20-40mg (Li+P)/D1-7	20	0,89	2,83	2,7x10 ⁻⁶
Leukocyty	G-CSF (CSF) / D1-3	14	1,87	7,27	0,0029
Neutrofilů	G-CSF (CSF) / D1-3	14	0,54	4,95	0,0028
Leukocyty	kontrolní skupina (K)	30	2,5	4,22	6,7x10 ⁻⁸
Neutrofilů	kontrolní skupina (K)	36	0,95	2,03	2,2x10 ⁻⁸
Ačkoliv bylo dosaženo vyšší hodnoty mediánu počtu neutrofilů ve skupině s aplikací lithia v porovnání s kontrolní skupinou, výsledek nebyl statisticky signifikantní (p = 0,14)					
*Poznámka: párové analýzy, které splnily kritéria užšího výběru, viz. text					

Sběr a statistické zpracování dat

Klinická část práce byla založena na retrospektivní analýze údajů dostupných ze zdravotnické dokumentace vedené na základě informovaného souhlasu pacienta. Finálnímu zpracování datových výstupů předcházela anonymizace dat. Testování primárních tumorů bylo provedeno po podepsání informovaného souhlasu s uvedeným výkonem. Při statistickém zpracování byly první stanoveny základní charakteristiky datových souborů (počet, průměr, medián, modus, rozptyl a směrodatná odchylka) a následně provedeny porovnávací analýzy vybraných skupin (F-test, párový a nepárový t-test, Manův-Whitneyův test, případně ANOVA).

Relativní intenzita dávky chemoterapie (RDI) je uváděna v procentech a je dána poměrem skutečné intenzity dávky chemoterapie a plánované intenzity dávky chemoterapie. Intenzita dávky chemoterapie (mg / m² / týden) je dávka cytostatika v mg na m² tělesného povrchu pacienta aplikovaná za celkovou dobu podávání cytostatika přepočítanou na týdny (období mezi první a poslední aplikací cytostatika).

Ke zpracování dat, grafické úpravě a za účelem biostatistických analýz byly použity legálně vlastněné programy: Microsoft Excel, Microsoft Word, KyPlot, Prisma a Statgraphics Plus.

Poznámka:

Pacientům je lithium nejčastěji aplikováno perorálně v podobě Li₂CO₃ - uhličitan lithný (lat. lithii carbonas, angl. lithium carbonate), který je na českém trhu léčiv komerčně dostupný pod názvem Contemmol. Za účelem intravenózního podání nebo pro in-vitro experimenty na buněčných liniích se používá roztok chloridu lithného LiCl (lat. lithii chloridum, angl. lithium chloride). Biologický účinek je v obou případech stejný.

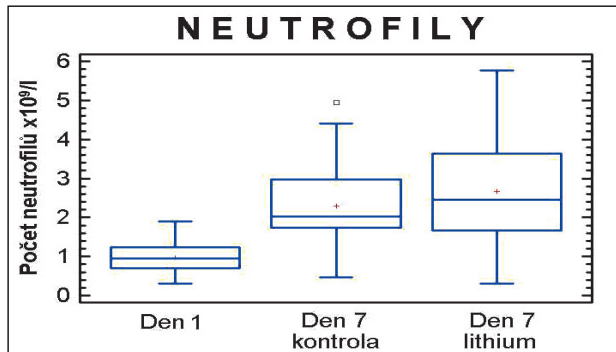
Výsledky

Vliv lithia na krevní elementy

Na souboru 178 aplikací lithia (100%) u 106 pacientů, jsme zjistili, že nejčastějším způsobem podávání lithia (57%) byla 7 denní aplikace 1000mg rozdělených do dvou dílčích dávek. Souběžné podávání lithia a kortikoidů (prednison v dávce 20-40mg po dobu 7 dnů) bylo zaznamenáno u 16% aplikací. Zbývajících 27% tvořily různé režimy podávání lithia. V testovacím i v kontrolním souboru došlo po 7 dnech k signifikantnímu vzestupu leukocytů a neutrofilů. Statistické zpracování, ve kterém byly dosažené výsledky krevních obrazů srovnávány s kontrolním souborem, neprokázalo stimulační účinek lithia na žádnou z buněčných krevních řad. V případech celkového počtu leukocytů (leu) a neutrofilů (neu) bylo dosaženo vyšší hodnoty mediánu ve skupině po aplikaci lithia (leu 4,45x10⁹/l a neu 2,45x10⁹/l) ve srovnání s kontrolní skupinou (leu 2,5x10⁹/l a neu 2,03x10⁹/l).

nání s kontrolní skupinou (leu $4,22 \times 10^9/l$ a neu $2,03 \times 10^9/l$), což po praktické stránce jistě častěji umožnilo pokračovat v aplikaci chemoterapie bez jejího přerušení nebo redukce dávky, výsledek však nebyl statisticky signifikantní pro leukocyty ($p=0,21$) ani pro neutrofilie ($p=0,14$) (graf č. 1). Stejně tak nebyl prokazatelný ani aditivní účinek kortikoidů. Oproti tomu aplikace RFM vykazovala jednoznačný stimulační efekt. Bližší charakteristiku výsledků obsahuje tabulka č. 3.

Graf č. 1. Vývoj počtu neutrofilů u pacientů po 7 dnech léčby lithiem a srovnání s kontrolní skupinou bez léčby.



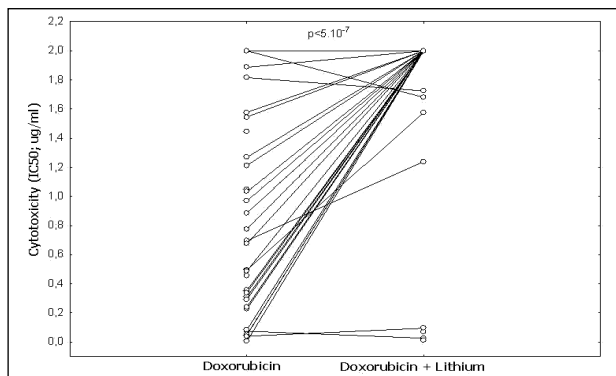
Vliv lithia na chemorezistenci primárních tumorů, in-vitro model

Na 53 vzorcích primárních tumorů bylo in-vitro provedeno 151 MTT testů chemorezistence. Z počátku byla rezistence testována k cytostatikům: cisplatina, doxorubicin a paklitaxel. Nádorové buňky byly kultivovány s příslušným cytostatikem s nebo bez přítomnosti lithia o koncentraci 10mM (souhrm výsledků MTT testu obsahuje tabulka č. 4). Za těchto okolností jsme prokázali enormní nárůst chemorezistence primárních tumorů vůči doxorubicinu (graf č. 2) a paklitaxelu. Medián hodnoty IC50 byl pro doxorubicin bez lithia 0,93 $\mu g/ml$ a 2,00 $\mu g/ml$ pro doxorubicin s lithiem ($p<0,0001$, párový t-test). Medián hodnoty IC50 byl pro paklitaxel bez lithia 33,82 $\mu g/ml$ a 50,00 $\mu g/ml$ pro paklitaxel s lithiem ($p<0,0003$). V případě cisplatiny nebyl zaznamenán žádný vliv lithia na chemorezistenci. Proto bylo provedeno několik MTT testů s jiným cytostatikem působícím alkylačním mechanismem, a to s melfalanem. Ani v tomto případě nebyl prokázán žádný vliv lithia na chemorezistenci. Vzhledem k výsledkům dosažených s 10mM koncentrací lithia, byl experiment rozšířen i o MTT testy s 2mM lithiem. Při této koncentraci byla chemorezistence indukována pouze u doxorubicinu, výsledek však nebyl hraničně statisticky signifikantní ($p=0,09$).

Tabulka 4.

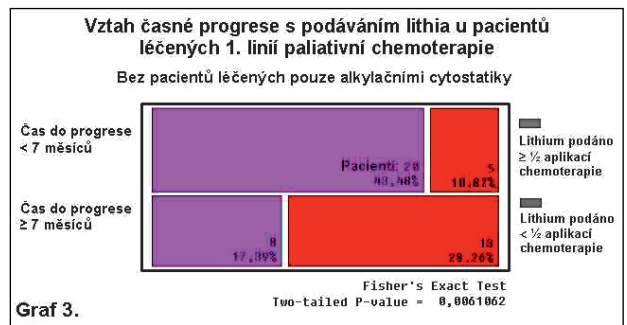
IC50	Lithium 10mM					
	Cisplatin	Cisplatin+Li	Doxorubicin	Doxorubicin+Li	Paclitaxel	Paclitaxel+Li
Average	25,47	19,50	1,02	1,76	32,35	46,22
Median	15,99	15,66	0,93	2,00	33,82	50,00
Std.deviation	22,89	20,09	0,76	0,60	16,48	11,92
n	36		36		37	
p-value (paired t-test)	0,07		4,53835E-07		0,00027692	

Graf č. 2. Vývoj chemorezistence (hodnot IC50) k doxorubicinu bez a s přítomností lithia (10mM) u testovaných primárních tumorů.



Vliv lithia na chemorezistenci primárních tumorů, in-vivo model

Paralelně s testováním chemorezistence in-vitro probíhala i retrospektivní klinická studie, která hodnotila výsledky první linie protinádorové léčby u pacientů, kterým bylo v průběhu chemoterapie aplikováno lithium. Ze 106 pacientů zařazených do studie bylo vybráno 55 pacientů, kteří měli vzdálenostně metastazované onemocnění a byli léčeni 1. linií paliativní chemoterapie. Vzhledem k tomu, že výsledky MTT testu prokázaly neúčinnost lithia na cytostatika působící alkylačním mechanismem, bylo ze skupiny 55 pacientů vyřazeno dalších 9 pacientů, kteří měli protinádorovou léčbu založenou na podávání alkylačně působícího cytostatika v monoterapii. Bližší charakteristiku souboru a přehled výsledků přináší tabulka č. 2. Medián času do progresu v případě celého souboru činil 6,37 měsíce. Zajímalo nás, zda u pacientů, jejichž choroba od zahájení protinádorové léčby časně zprogredovala (do 7 měsíců), bylo vyšší zastoupení aplikací chemoterapie doprovázených podáváním lithia, ve srovnání se skupinou, u které choroba zprogredovala později. Zjistili jsme, že pokud byla polovina nebo více než polovina aplikací chemoterapie doprovázena podáváním lithia (7 dnů, 1000mg/D), bylo u dané skupiny pacientů dosaženo horšího léčebného výsledku v podobě kratšího času do progresu choroby, a to i přesto, že tato skupina pacientů obdržela vyšší RDI chemoterapie. Tento výsledek byl statisticky významný ($p=0,0061$), přičemž k analýze početného malého souboru jsme použili Fisherův exaktní test. Výsledek zobrazuje graf č. 3.



Graf 3.

Diskuze

Zjistili jsme, že v období let 2003 - 2004 bylo v MOU v souvislosti s CIN nejméně jednou aplikováno lithium u 648 pacientů. Tento relativně vysoký počet svědčí o stále popularitě podávání lithia za účelem stimulace hematopoézy. Na základě empirických zkušeností s použitím lithia v podpůrné péči u onkologických pacientů a na základě literárních údajů dokazujících inhibiční účinek lithia na apoptózu a stimulační vliv na buněčnou proliferaci, jsme provedli klinicko-experimentální studii, která měla odpovědět na dvě základní otázky. Stimuluje lithium hematopoézu? Ovlivňuje lithium chemorezistenci nádorových buněk?

Abychom zodpověděli první otázku, analyzovali jsme výsledky krevních obrazů u 106 pacientů, kterým bylo podáváno lithium jednotným způsobem, a tyto výsledky jsme porovnali s kontrolní skupinou, kterou tvořili buď pacienti bez podpůrné léčby, nebo s aplikací RFM (G-CSF). Odpovědět na druhou otázku bylo složitější. Za tímto účelem jsme in-vitro testovali chemorezistenci 53 primárních tumorů a retrospektivně analyzovali klinická data o vývoji choroby u pacientů, kterým bylo lithium podáváno.

Statistické zpracování výsledků krevních obrazů neprokázalo stimulační účinek lithia na žádnou z buněčných krevních řad. V případech celkového počtu leukocytů a neutrofilů bylo dosaženo vyšší hodnoty mediánu ve skupině po aplikaci lithia ve srovnání s kontrolní skupinou, což po praktické stránce častěji umožnilo pokračovat v aplikaci chemoterapie bez jejího přerušení nebo redukce dávky, výsledky však nebyly statisticky

signifikantní. V literatuře jsme bohužel nenašli žádnou studii, která by se počtem analyzovaných párových vyšetření krevních obrazů a především svým metodickým řešením mohla srovnávat s naší prací. Počtem pacientů byla blízká práce tajvanských autorů z roku 1989, která srovnávala 69 pacientů, jimž bylo aplikováno lithium ke kompenzaci CIN vzniklé v průběhu chemoterapie nebo chemoradioterapie, s kontrolní skupinou 42 pacientů. Autoři v publikaci pouze konstatovali, že 79% pacientů ve skupině s lithiem dosáhlo hladiny leukocytů $\geq 3,0 \times 10^9/l$ za 5 dnů, mezi tím co pro 100% pacientů v kontrolní skupině bylo zapotřebí 11,8 dne k dosažení této hranice (5). Ostatní práce nedosahovaly srovnatelného počtu pacientů a analyzovaných vyšetření krevního obrazu, nebo byly realizovány u psychiatrických pacientů. Jako příklad uvádíme práci publikovanou v NEJM v roce 1980. Na souboru pacientů s malobuněčným plicním karcinomem autoři sice dosáhli statisticky významných výsledků, ale do studie bylo zařazeno pouze 25 pacientů užívajících lithium a 20 pacientů v kontrolní skupině (3). Podobné počty uváděly i práce analyzující vliv lithia na celkový počet leukocytů u psychiatrických pacientů (15).

Pokud bychom i přesto chtěli hledat možné příčiny, jenž mohly oslabit náš výsledek, nalézáme je zejména v rozdílném stupni myelotoxicity u podávaných chemoterapeutických režimů, v nejednotnosti časového intervalu mezi zahájením aplikace chemoterapie a prvním odběrem krevního obrazu a v odlišných sérových hladinách lithia v jednotlivých případech. Rozdílný myelotoxický potenciál aplikovaných chemoterapeutických režimů jsme částečně ošetřili normalizací testovacího souboru na základě distribuce vstupních hodnot kontrolního souboru. Ve druhém případě jsme předpokládali, že různý interval k provedení kontroly krevního obrazu byl lékárem zvolen právě na základě znalosti rizika myelotoxicity, a tedy i doby pravděpodobného vzniku neutropenie u jednotlivých chemoterapeutických režimů. V případě sérových hladin lithia musíme poznamenat, že většina námi nalezených publikací neprokázala žádný kvantitativní vztah mezi sérovou hladinou lithia a počtem leukocytů nebo lymfocytů. Dvě práce konstatovaly, že leukocytóza nebo granulocytóza byla pozorována pouze u pacientů se sérovou koncentrací lithia vyšší než 0,55 respektive 0,59 mmol/l, přičemž regresní vztah mezi koncentrací lithia a počtem leukocytů nebo neutrofilů ani v jedné z těchto prací nebyl prokázán (5,16).

Naproti tomu experimentální část naší studie přinesla naprosto jednoznačné výsledky, které potvrdily hypotézu, že lithium je schopno inhibovat apoptózu i u primárních nádorových buněk, a tak zvyšovat jejich odolnost vůči cytostatikům. Prokázali jsme enormní nárůst chemorezistence vůči doxorubicinu a paklitaxelu u primárních tumorů vystavených působení lithia. Zjistili jsme rovněž, že protektivní účinek lithia se neuplatnil v případě alkylačních cytostatik a byl slabší při použití lithia o menší koncentraci. Vysvětlení prvního jevu spočívá zřejmě v odlišném mechanismu působení a chemorezistence alkylačních cytostatik. Rezistence k alkylačním látkám je ovlivněna zejména funkčním stavem reparačních procesů buňky, kde důležitou roli hrají endonukleázy a ligázy. Z dalších faktorů se uplatňuje intracelulární koncentrace proteinů schopných vázat alkylační látky a transportní mechanismy a vlastnosti jednotlivých alkylačních látek (17). Právě poslední dva faktory nás vedly k tomu, abychom testovali dvě odlišná cytostatika působící alkylačním mechanismem, cisplatinu a melfalan. Nejsilnější protektivní účinek lithia se naopak uplatnil vůči doxorubicinu, což opět odpovídá mechanismu jeho působení a vzniku chemorezistence. Doxorubicin způsobuje interkalaci DNA, inhibuje topoizomerasu I a II, dává vznik volným radikálům a aktivuje kaspázy (18). Stejně tak i paklitaxel kromě inhibice depolymerizace indukuje

apoptózu i dalšími mechanismy, jako například inhibicí exprese onkogenu bcl-2 (19). A právě v těchto procesech je řada styčných míst pro antiapoptotické působení AKT kinázy, kterou lithium stimuluje.

K vysvětlení druhého jevu musíme poznamenat, že vzniklý výsledek mohl být ovlivněn počtem MTT testů provedených s lithiem o koncentraci 2mM, kterých bylo o dvě třetiny méně, než s koncentrací 10mM. Navíc stimulační vliv lithia na chemorezistenci nádorů potvrdila i naše retrospektivní klinická studie, která hodnotila výsledky první linie protinádorové léčby u pacientů, kterým bylo v průběhu chemoterapie aplikováno lithium.

V běžné klinické praxi sice nepředpokládáme, že bychom překročili terapeutickou sérovou koncentraci lithia, která dosahuje maximálně hodnoty 1,5 mmol/l. K jejímu vzestupu až o 50% může ale dojít snadno, například při poklesu renálních funkcí. To potvrzuje i klinická praxe, kdy narušení pitného režimu a následující dehydratace pacienta jsou spojeny se vznikem nežádoucích účinků lithia. Rovněž není jasné, jaká je intratumorózní hladina lithia. Do retrospektivní klinické studie byli záměrně vybráni pacienti se vzdálenostně metastazovaným onemocněním, aby bylo možné vyhodnotit čas do progresu. Tento základní parametr efektivity léčby podle našeho názoru nejvíce odráží účinky lithia na nádor. Požadavek první linie paliativní chemoterapie jsme vznesli proto, že vyšší předléčebnost obecně souvisí s indukcí chemorezistence a s horší odpovědí nádoru na další léčbu. Logicky jsme vyřadili pacienty, kteří byli léčeni pouze alkylačním cytostatikem. Zjistili jsme, že pokud byla polovina nebo více než polovina aplikací chemoterapie doprovázena podáváním lithia, bylo u dané skupiny pacientů dosaženo horšího léčebného výsledku v podobě kratšího času do progresu choroby. I přesto, že uvedený výsledek byl statisticky významný, opět musíme podotknout, že analýza probíhala na relativně nízkém počtu pacientů. Jednoznačnou odpověď o vlivu lithia na vývoj nádorového onemocnění by mohla přinést prospektivní klinická studie. Její provedení by ale na základě všech dosud uvedených poznatků bylo neetické.

Závěr

Užívání lithia k profylaxi a k léčbě chemoterapií navozené myelotoxicity není opodstatněné a je spjata s rizikem indukce chemorezistence nádoru.

Zkratky

AKT/PKB – AKT kináza nebo RAC serin/threonin protein kináza nebo protein kináza B (OMIM 164730), **G-CSF** - granulocyte colony stimulating factor (růstový faktor pro kolonie granulocytů), **GM-CSF** - granulocyte-macrophage colony stimulating factor (růstový faktor pro kolonie granulocytů a makrofágů), **GSK3 β** - glykogen syntázy kináza – 3 beta (OMIM 605004), **MOU** – Masarykův onkologický ústav v Brně, **MTT** - 3-4,5-dimethylazol-2-yl-2,5-diphenyl tetrazolium, **PI3K** – fosfatidylinositol-3-kináza (OMIM 171834).

Autoři děkují za pomoc při řešení projektu administrativním pracovníkům Masarykova onkologického ústavu: E. Čechmanová, I. Kazepkové a S. Keclíkové. Rovněž děkujeme lékařům Kliniky komplexní onkologické péče a Gynekologického oddělení Masarykova onkologického ústavu, jejichž činnost v letech 2002 a 2003 přispěla ke vzniku našeho projektu.

Projekt byl podpořen Českou onkologickou společností ČLS JEP, finančními prostředky z Běhu Terryho Foxe uspořádaného v České republice v roce 2004 a částečně i z grantového projektu IGA MZ ČR – NR/8335-3 a vědeckého záměru MSM6198959216.

Literatura

1. Kuderer NM, Crawford J, Dale DC, et al. Adult cancer patients hospitalized with febrile neutropenia: risk stratification based on an analysis of the university health system consortium discharge database [abstract]. Support Care Cancer. 2004b;12(6):383 Abstract A-57.
2. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med. 1995;332(14):901-906.
3. Lyman GH, Williams CC, Preston D. The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. N Engl J Med. 1980;302(5):257-60.
4. Ballin A, Lehman D, Sirota P, et al. Increased number of peripheral blood CD34+ cells in lithium-treated patients. Br J Haematol. 1998;100(1):219-21.
5. Chang KH, Tan R, Chung CH. The use of lithium carbonate to correct leukopenia during cancer treatment. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1989;43(3):165-70.
6. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. Mol Interv. 2004 Oct;4(5):259-72.
7. De Sarno P, Li X, Jope RS. Regulation of Akt and glycogen synthase kinase-3beta phosphorylation by sodium valproate and lithium. Neuropharmacology 2002;43(7):1158-64.
8. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons PNAS 1999;96: 8745-8750.
9. Strunecká A, Patočka J. Lithium a Alzheimerova choroba. Psychiatrie. 2004; Roč. 8, č.1, str. 13-16.
10. Lawlor MA, Alessi DR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? J Cell Sci. 2001;114(Pt 16):2903-10.
11. Tsurutani J, West KA, Sayyah J, Gills JJ, Dennis PA. Inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway but not the MEK/ERK pathway attenuates laminin-mediated small cell lung cancer cellular survival and resistance to imatinib mesylate or chemotherapy. Cancer Res. 2005;65(18):8423-32.
12. Dancy JE. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin. Expert Opin Investig Drugs. 2005;14(3):313-28.
13. Svoboda M. Lithium a jeho účinek na hematopoézu a nádorové buňky. Klinická onkologie (v tisku).
14. Kolektiv autorů, Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění. Vydal: Masarykův onkologický ústav, 2005, ISBN: 80-86793-04-4.
15. Lapierre G, Stewart RB. Lithium carbonate and leukocytosis. Am J Hosp Pharm. 1980;37(11):1525-8.
16. Stein RS, Howard CA, Brennan M, Czorniak M. Lithium carbonate and granulocyte production: dose optimization. Cancer. 1981;48(12):2697-701.
17. Colvin DM. Alkylating Agents and Platinum Antitumor Compounds. In: Cancer Medicine, Fifth Edition, B.C.Decker, Hamilton, Canada, 2000, pp 648-670.
18. Rubin EH, Hait WN, Anthracyclines and DNA Intercalators / Epipodophyllotoxins / DNA Topoisomerases In: Cancer Medicine, Fifth Edition, B.C.Decker, Hamilton, Canada, 2000, pp 670-680.
19. Beck WT, Cass CE, Houghton PJ, Microtubule-Targeting Anticancer Drugs Derived from Plants and Microbes: Vinca Alkaloids, Taxanes, and Etoposides In: Cancer Medicine, Fifth Edition, B.C.Decker, Hamilton, Canada, 2000, pp 680-699.

Došlo:28.3.2006
Přijato:20.4.2006

knihy

OUTCOMES ASSESSMENT IN CANCER - MEASURES, METHODS, AND APPLICATIONS LIPSCOMB, J., GOTAY, C. C. (EDS.)

Cambridge, Cambridge University Press 2005

662 str., 40 obr., 64 tab., cena 90,- GBP. ISBN 0-521-83890-8

Kniha obsahuje 28 kapitol rozdělených do osmi sekcí: kvalita života nemocných se zhoubnými nádory, posuzování kvality života během léčby, posuzování kvality života během života s rakovinou, měření zkušenosti a potřeb nemocných a ošetřujících osob, metodologické úvahy při aplikacích výsledků výzkumu, moderní psychometrické teorie ve výzkumu výsledků léčby, posuzování ekonomického dopadu rakoviny, výzkum a jeho strategie. Temata vyžádaných sdělení připojených v závěru knihy: minulost, přítomnost a budoucnost výsledků výzkumu, charakteristiky výsledků měření zdravotního stavu ve 21. století, použití kognitivní dotazovací metody, perspektiva výzkumu výsledků v onkologii z hlediska farmakologického výzkumu. Na tvorbě díla spolupracovalo třicet odborníků z pracovišť v USA, autorský kolektiv poslední vyzvané kapitoly zahrnuje 23 expertů z farmaceutických firem. V textu knihy se pro kvalitu života vztahující se ke zdraví používá zkratka HRQOL (health-related quality of life).

Kapitoly v první sekci jsou věnovány definicím a pojmovým modelům kvality života, obecným nástrojům hodnocení zdravotního stavu pacientů se zhoubnými nádory a úloze preferenčních opatření na podporu výzkumu rakoviny. Existují dvě hlavní skupiny preferenčních metod: přímé, při nichž je přímo pacient dotazován na hodnoty zdravotního stavu a nepřímé postupy, jež se zakládají na stupnici (skóre) hypotetických preferencí (tzv. multiatributní přístup). Obě tyto skupiny metod

jsou zvláště důležité při studiu pacientů s nádory prsu, prostaty, plic a kolorektálním karcinomem; zatím jsou však podceňovány. Hodnocení HRQOL u těchto čtyřech onemocnění je probíráno ve druhé sekci.

Kapitoly ve třetí sekci se zabývají krátkodobými výsledky chemoprevence, testování genetické susceptibilitě a screenin- gových intervencí, hodnocení kvality života osob přežívajících onemocněním rakovinou a HRQOL na konci života.

Kapitoly ve čtvrté sekci se zaměřují na kritický přehled literatury o zpráвах pacientů a hodnocení interpersonálních vztahů jako indikátorů péče o pacienty, doporučení k výzkumu potřeb pacientů a hodnocení subjektivního dopadu péče o pacienty na rodinné příslušníky.

Temata některých kapitol: hodnocení klinických trialů a statistické zpracování (pátá sekce), podstupnice a sumární stupnice HRQOL (šestá sekce), analýza efektivity a nákladů (sedmá sekce) a souhrn výsledků pracovní skupiny pro měření výsledků týkajících se rakoviny (osmá sekce). Text je doprovázen četnými rozsáhlými tabulkami a schémata

Skutečnost, že rakovina se každý rok dotýká miliónů lidí na celém světě, se obává nejen ve statistikách úmrtnosti, ale také na závažných důsledcích na HRQOL, ekonomiku a zdraví pacientů a jejich rodin. Právě o těchto obtížně měřitelných a hodnotitelných parametrech poskytuje kniha bohaté informace. Jak dokumentuje obsáhlá literatura za každou kapitolou, výsledky značného úsilí ve výzkumu uvedených dopadů zhoubných nádorů byly již do značné míry publikovány, editoři díla však soudí, že tato oblast je stále ještě relativně nová a otevírající další perspektivy hledání dokonalejších metod. Informace pro objednání knihy lze nalézt na internetové adrese//www.cambridge.org.

V. H.

SENTINELOVÁ UZLINA U KARCINOMU DISTÁLNÍHO JÍCNU A KARDIE

THE SENTINEL LYMPH NODE IN CARCINOMA OF THE DISTAL ESOPHAGUS AND CARDIA

NEORAL, Č.¹, AUJESKÝ R.¹, VRBA R.¹, BOHANES T.¹, KRÁL V.¹, KLEIN J.¹, KORANDA P.², GEIEROVÁ M.³

¹ I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FN A LF OLOMOUC

² KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICINY FN A LF OLOMOUC

³ ÚSTAV PATOLOGIE FN A LF OLOMOUC

Souhrn

Východiska: Technika biopsie sentinelové uzliny (SLN) se stává aktuálním problémem u většiny solidních malignit, i když u většiny z nich je prováděna stále spíše experimentálně. Článek diskutuje zkušenosti s identifikací a odběrem sentinelové uzliny u tumorů v oblasti distálního jícnu a kardie. **Typ studie a soubor:** Prospektivní nerandomizovaná studie byla prováděna od r. 2003 na souboru 38 pacientů s karcinomem před neoadjuvantní terapií, která by změnila schéma lymfatické drenáže tumoru. **Metody a výsledky:** SLN byla vyhledávána ve 22 případech pomocí patentní modři. U 2 nemocných byl k detekci uzliny použit pouze radionuklid, u 14 nemocných pak kombinace obou metod. Uzlina byla po endoskopické aplikaci detekční látky vyhledána pomocí laparoskopického transhiatálního přístupu. SLN byly následně vyšetřeny histopatologicky i s využitím imunohistochemických technik. SLN byla úspěšně detekována u 19 nemocných. 10x bylo v SLN zjištěno metastatické postižení, u 2 pak mikrometastatické postižení. Ostatní nemocní byli bez positivity SLN. Dosažené výsledky vyšetření sentinelové uzliny byly konfrontovány s vyšetřením uzlin, standardně odebíraných v odstupu v rámci rutinní lymfadenektomie do úrovně D2 – v jednom případě byla zjištěna falešná negativita sentinelové uzliny. **Závěry:** Studie prokázala klinickou využitelnost metody u karcinomu jícnu. Její klinický význam spočívá v možném méně invazivním řešení zejména iniciálních stadií onemocnění.

Klíčová slova: Sentinelová uzlina, jícen, kardie, mikrometastázy

Summary

Background: The method of detection and removal of the sentinel lymph node (SLN) is a current challenge in many kinds of solid malignancies. This paper discusses experience in identification and obtaining of SLN in tumors of the distal esophagus and the gastric cardia.

Design and Subjects: A prospective nonrandomized study was performed in 38 patients with esophageal cancer before neoadjuvant therapy. **Methods and Results:** SLN was detected in 22 cases employing patent blue. In 2 cases only a radionuclide was used and in 14 patients a combination of both methods was applied. SLN was found, after endoscopic application of the detection substance, via laparoscopic trans-hiatal approach. SLN were examined histopathologically and also immunohistochemically. SLN was successfully detected in 19 patients. Metastatic involvement was found in 10 patients, micrometastatic involvement in 2 patients. Remaining patients showed no involvement of SLN. Results of examination of SLN were compared to results of standard lymphadenectomy, performed during subsequent routine D2 lymphadenectomy. False negativity of SLN was revealed in one case. **Conclusions:** The study proved a clinical usability of the method in esophageal cancer. Its clinical significance is especially in a possible less-invasive treatment, mainly in initial stages of the disease.

Keywords: sentinel lymph node, esophagus, cardia, micrometastases

Úvod

Nejdůležitějším prognostickým faktorem u všech solidních tumorů je přítomnost či nepřítomnost diseminace tumorózních buněk. Pomíneme-li vzdálené metastázy, jejichž průkaz znamená, že kurativní chirurgická intervence je zpravidla kontraindikována, rozhodujícím kritériem přežívání bývá postižení jednotlivých etážů lymfatických uzlin. Nabízí se otázka, zda znalost parametru N má pouze prognostický charakter stran přežívání a pravděpodobnosti relapsu onemocnění [1], či nao-

pak může být indikačním kritériem a to jak pro komplexní vedení léčby, tak z pohledu chirurga pro rozsah lymfadenektomie, jakožto výkonu s potenciálně kurativním efektem. Výše uvedená fakta se plně vztahují i na tumory horního GITu [2]. Oproti určitým pochybnostem vůči přínosu rozšířené lymfadenektomie ke zlepšenému přežívání pacientů stojí japonské studie, které zlepšené přežívání prokazují jak u karcinomu jícnu, tak zejména u karcinomu žaludku [3,4]. I tyto studie však zdůrazňují přínos D2 lymfadenektomie pouze u pacientů

s pozitivitou N parametru, zatímco u N0 žádné zlepšení prognózy pozorováno nebylo [4]. Jelikož rozšířená lymfadenektomie s sebou přináší některé nevýhody, spočívající zejména v prodloužení operační doby a i většího rizika výskytu komplikací, je nepochybné, že indikace takové lymfadenektomie musí být ve vztahu k benefitu výkonu pro pacienta pečlivě zvažována.

Slibnou metodou, umožňující poměrně přesné zjištění diseminace tumorózních buněk do uzlin, by mohla být technika biopsie sentinelové uzliny. Princip biopsie sentinelové uzliny byl poprvé popsán Cabanem v roce 1977 u karcinomu penisu [5]. Během dalšího vývoje byla metoda zavedena do prakticky rutinního používání při chirurgické léčbě karcinomu prsu a zhoubného melanomu s využitím detekce sentinelové uzliny barvením (patentní modří apod.) nebo koloidem, značkováným ^{99m}Tc , detekovaným následně pomocí scintilační sondy [6,7]. U ostatních solidních tumorů nebyla dosud otázka přínosu této techniky dořešena. Teprve v posledních letech se objevují první reference využití této techniky u karcinomu plic [7,8] a karcinomu GIT [10,11,12,13]. Výsledky jsou slibné, ale dosud se jedná spíše o pilotní studie, ke zhodnocení přínosu této techniky bude nutný další, rozsáhlejší výzkum.

II. Materiál a metodika

Studie byla prováděna na souboru pacientů s tumorem horní části GIT. Základním požadavkem bylo zachování normální lymfatické drenáže tumoru, proto do souboru nemohli být zahrnuti pacienti s karcinomem jícnu po neoadjuvantní terapii, kde je předpoklad, že zejména radioterapie dokáže naprosto narušit schéma drenáže.

Identifikace sentinelové uzliny byla provedena

Pomocí barviva - k identifikaci SN barvivem byla použita patentní modř (Patentblau® firmy Byk-Gulden) v množství 1 - 2 ml. Látka byla aplikována submukózně do okolí tumoru ve čtyřech kvadrantech pomocí endoskopie (**Obr.1**). Doba aplikace barviva se ukázala optimální po úvodu pacienta do anestezie, tedy těsně před založením kapnoperitonea. Pokud byla nalezena nabarvená uzlina, pak byla extirpována laparoskopicky, včetně transhiatálního přístupu při lokalizaci v oblasti distální třetiny jícnu.



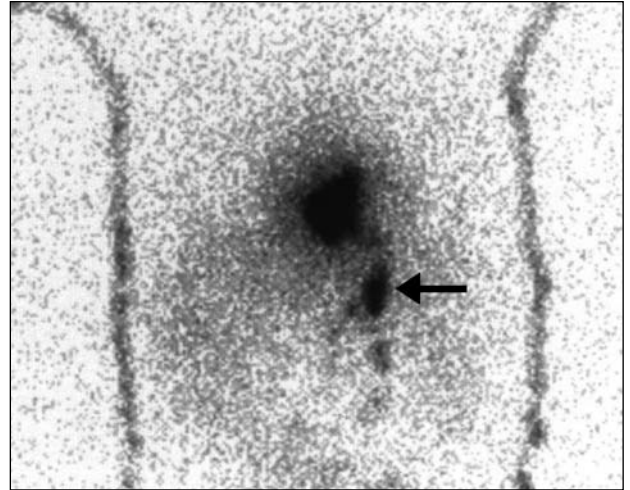
Pomocí radionuklidu - aplikace radiofarmaka byla při splnění všech zákonných podmínek prováděna na endoskopickém pracovišti I. chirurgické kliniky FN Olomouc. Při každém vyšetření byl esofagogoskopickou cestou aplikován ^{99m}Tc -nanokoloid o celkové aktivitě 50 MBq v objemu 1 ml. Aplikace probíhala obdobně jako u barviva.

Lymfoscintigrafie byla prováděna na Klinice nukleární medicíny na dvoudetektorové scintilační kameře Elscint Helix vyba-

vené paralelními HR kolimátory (tzn. kolimátory s vysokým rozlišením). Energetické okénko analyzátoru bylo nastaveno na 140 keV ($\pm 15\%$). Byly nahrány úvodní scintigramy zaměřené na oblast od krku až po horní část břicha (akviziční čas 180 s, matrice 256 x 256). Scintigrafické vyšetření bylo ukončováno statickými scintigramy za 2-3 hodiny od aplikace (akviziční čas 180 s, matrice 256 x 256).

Srovnání úvodního a pozdního scintigramu umožnilo odlišit reziduální aktivitu radiofarmaka v lumen trávicího traktu a aktivitu radiofarmaka v lymfatických cestách a uzlinách.

(Obr. 2)

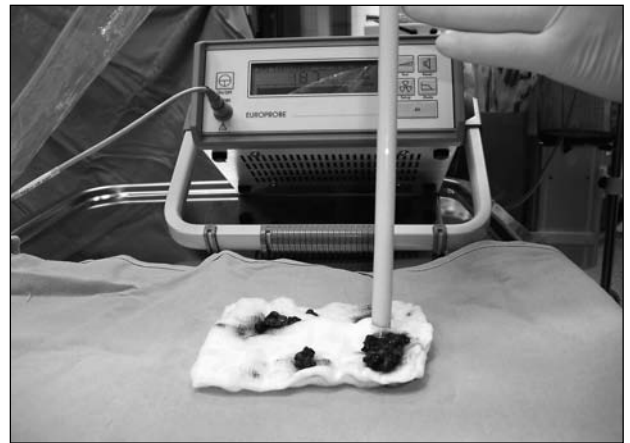


Scintigramy, na nichž došlo k zobrazení sentinelové uzliny, sloužily jako prostředek pro předoperační orientační lokalizaci sentinelových uzlin. Hodnotilo se přitom, zda je zřejmý odtok lymfy kranální nebo kaudální směrem.

Odběr sentinelové uzliny

Identifikace a biopsie uzliny proběhla pomocí laparoskopického včetně transhiatálního ohledání okolí jícnu s tumorem a to buď vizuálně, nebo pomocí radiační navigace.

Pro radiačně navigovanou chirurgii byl použit přístroj EuroProbe, vybavený speciální laparoskopickou sondou. Detekci a měření aktivity jsme prováděli jak "in vitro", tak po vyjmutí tukového pediklu s uzlinami, tedy „ex vivo“ (**Obr.3**).



Odebrané uzliny byly ihned odeslány k peroperačnímu vyšetření patologem.

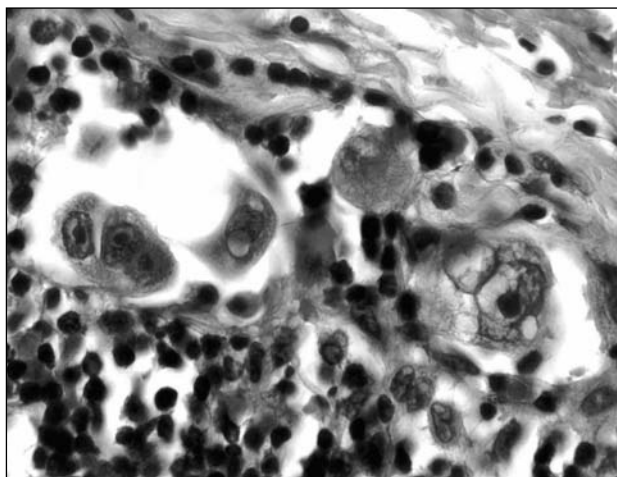
Vyšetřené sentinelové uzliny byly později konfrontovány s uzlinami získanými při radikálním operačním výkonu.

Histopatologické vyšetření a průkaz mikrometastáz

Dle literatury [14] přibližně u poloviny pacientů s karcinomem jícnu dříve docházelo po kompletní lokální resekci k časnému metastatickému relapsu. Dá se proto předpokládat, že tito pacienti měli již v době primární operace skryté metastázy, které

nebyly detekovány běžnými stážovacími metodami. V posledních letech se vyskytly četné studie, zabývající se využitím senzitivnějších imunohistochemických metod a molekulární analýzy pro detekci jednotlivých nádorových buněk v lymfatických uzlinách, klasifikovaných konvenčním histopatologickým vyšetřením jako tumor negativní. Pro detekci jednotlivých epitelových buněk v histopatologicky negativních lymfatických uzlinách se používají cytokeratiny, nejčastěji monoklonální anti-pan-CK protilátka AE1-AE3. V literatuře [14] se však poukazuje i na problémy této metody. V jedné z prezentovaných studií [15] byly CK-pozitivní buňky nalezeny pouze v 7 % vyšetřovaných lymfatických uzlin (40/574) u 26 % pacientů (20/78). Nadto přítomnost CK-pozitivních buněk nekorelovala s kratším obdobím bez relapsu či celkovým přežitím. V jiné studii [16] byl rozdíl mezi skutečnými mikrometastázami a prostým mikropostizivním nádorovými buňkami. Mikrometastázy jsou zde definovány jako jednotlivé nádorové buňky či jejich drobné okrsky menší než 0,5 mm s okolní stromální reakcí, kdežto u mikropostizivních nádorovými buňkami stromální reakce v jejich okolí chybí. Pouze u pravých mikrometastáz byla zjištěna signifikantní korelace s přežíváním pacientů.

V naší práci byla prováděna detekce mikrometastáz v lymfatických uzlinách negativních při vyšetření hematoxylin-eozinem, se zaměřením na sentinelové lymfatické uzliny (**Obr.4**).



K průkazu mikrometastáz bylo použito z myši získané primární protilátky anti-cytokeratin coctail (AE1 a AE3), fy. Biogenex. Po histopatologickém vyšetření série řezů barvených hematoxylin-eozinem s negativním výsledkem bylo provedeno prokrajování uzliny pro imunohistochemické vyšetření: 20-40 řezů o síle 3-5 um bylo chyceno na podložní sklíčka potažená silanem a potřená poly-L-lysinem se želatinou a 24 hodin ponecháno v termostatu při 56o C. Dále byly řezy odparafinovány 2x po 10 minutách v xylolu a v sestupné řadě alkoholu (od 96% do 70%) a na 5 minut ponořeny do destilované vody. V citrátovém pufru byly na 20 minut uloženy do mikrovlné trouby a po vyjmutí nechány 20 minut chladnout. Potom byly opět ponořeny do destilované vody a dále do naředěného peroxidu vodíku na 3x 10 minut. Po opláchnutí v destilované vodě a pufru byly ponořeny na 30 minut do 5% mléčného pufru bez tuku. Potom na ně byla již bez oplachu nakapána primární protilátka (cytokeratin AE1-AE3), speciálně naředěná v poměru 1:50. Do druhého dne byly uloženy do vlhké komůrky v lednici. Po oplachu pufrům (Tris) o pH 7,6 2x po 5 minutách byla nakapána myši sekundární protilátka se streptavidinem EnVision HRP. Dále byly ponechány jednu hodinu při pokojové teplotě ve vlhké komůrce a opláchnuty 2-3x pufrům. Dále byl aplikován diaminobenzidín a peroxid vodíku na 5 minut. Po proprání v tekoucí vodě byly dobarveny hematoxylinem. Na závěr byly odvodněny, zamontovány do kanadského balzámu a přikryty krycími sklíčky.

Výsledek

Studie probíhala od roku 2003 u pacientů operovaných pro tumory horní části GIT na I. chirurgické klinice LF UP a FN Olomouc. S ohledem na možnosti identifikace sentinelové uzliny na počátku vlastní léčby byli do souboru zahrnuti pacienti s tumorem distální třetiny hrudního a abdominálního jícnu a kardiie a částečně i pacienti s tumorem žaludku. Tedy pacienti, u kterých je sentinelová uzlina dosažitelná laparoskopicky, eventuálně transhiatálně za podmínky, že nebude porušena výživa jícnu.

Do grantové studie bylo zařazeno celkem 38 pacientů s tumorem převážně distální třetiny hrudního a abdominálního jícnu a kardiie. Převážně šlo o muže a to v 34 případech. Histologicky byl 10 krát prokázán spinocelulární karcinom v ostatních 28 případech adenokarcinom.

Rozdělení pacientů dle metody znázornění uzlin

Patentní modř

V převážně většině jsme použili barvení tumoru pouze patentní modří a to ve 22 případech. Nabarvenou SN jsme z toho našli v 9 případech vždy miniinvazivní metodou laparoskopicky eventuálně laparoskopicky transhiatálně. Poměrně velké procento neúspěchu bylo zaznamenáno v počátku grantové studie a připisujeme je na vrub zaučování do metody („learning curve“). Z prvních 12 aplikací barviva jsme SN našli pouze dvakrát.

Radionuklid

Pomocí radionuklidu bylo celkem vyšetřeno 16 pacientů. Z toho ve 2 případech bez kombinace tedy jako izolovaná forma detekce.

Sentinelová uzlina se zobrazila v 10 případech. U 5 pacientů byl zjištěn odtok lymfy do sentinelové uzliny pouze kraniálním směrem, u 4 pacientů byla sentinelová uzlina uložena kaudálně od tumoru (Obr.2) (z toho jedenkrát byla sentinelová uzlina ještě nad bránicí v dolním mediastinu) a jedenkrát byl zřejmý odtok lymfy kraniálním i kaudálním směrem. Obdobně jako v práci Kata a kol. [17], jsme také tedy zjistili, že při lymfoscintigrafii byl častěji detekován odtok lymfy směrem kraniálním než směrem kaudálním. Tato skutečnost může být částečně ovlivněna tím, že aplikace radiofarmaka do oblasti kaudálně od těsně stenozujícího tumoru je obtížnější a někdy i dokonce nemožná.

U 6 pacientů se sentinelová uzlina nezobrazila nebo ji nebylo možno odlišit od radiofarmaka aplikovaného do lumen jícnu (následná vysoká aktivita radiofarmaka v žaludku činí tuto oblast velmi nepřehlednou). Je nutno mít na zřeteli, že endoskopická technika podání radiofarmaka je komplikovanější než běžné injekční aplikace při jiných vyšetřeních sentinelové uzliny.

Laparoskopicky byla nalezena sentinelová uzlina v podbráničním prostoru pouze u 2 pacientů. Tato relativně nízká frekvence detekce sentinelové uzliny pomocí gama sondy byla důsledkem již zmiňovaného faktu, že odtok radiofarmaka do sentinelové uzliny v podbráničním prostoru je méně častý než odtok do uzlin kraniálně od bránice. Druhým důvodem je technická náročnost detekce sentinelové uzliny v případě, kdy sentinelová uzlina je v těsné blízkosti místa aplikace, jak tomu bývá při tumorech v distální části jícnu.

Ve 14 případech byla použita kombinace obou metod. SN jsme našli v 10 případech. Celkem byla tedy detekována v obou sestavách SN 19krát. Ve všech ostatních případech (19) nebyla SN uzlina nalezena.

Vyhodnocení histologického nálezu

U 9 pacientů byla shledána SN histologicky negativní a to jak peroperačně vyšetřením „na zmrzlo“ tak v definitivním vyšetření. Ve dvou případech však bylo v těchto negativních uzlinách imunohistochemicky potvrzeno podezření na mikropostizivní nádorovými buňkami bez stromální reakce (ITC), nález tedy nebyl označen za mikrometastázu. V 10 případech byla v SN uzlině prokázána metastáza vždy typově histologicky odpovídající tumoru.

Tímto způsobem byly zpracovány a vyšetřeny dodané lymfatické uzliny, v nichž nebyly při barvení hematoxylin-eozinem nalezeny metastázy. Jednalo se o uzliny od 9 pacientů, z nichž 4 měli spinocelulární karcinom jícnu, 4 adenokarcinom jícnu a 1 adenokarcinom žaludku. Ale ani po podrobném imunohistochemickém vyšetření se v žádném případě nepodařilo spolehlivě prokázat mikrometastázy. Bylo přitom třeba zkoumat četné epiteliální buněčné detrity i artefakty, které při použití protilátky AE1-AE3 běžně vznikají a mohou být s mikrometastázami při zbežném hodnocení zaměněny. Příčinou kompletní negativity mikrometastáz v souboru může být jeho malá velikost. Svoji roli může hrát i vysoká záchytnost metastáz při vyšetření hematoxylin-eozinem, v němž při skutečně pozorném prohlížení bývají většinou rozlišitelné i jednotlivé buňky karcinomu a tedy i jejich skupiny o velikosti uvedené v definici mikrometastáz a samozřejmě i metastázy větší. Tyto případy se potom nedostaly do souboru vyšetřovaného imunohistochemicky. Za možná důležitější než podrobné imunohistochemické vyšetření, které je ve výše uvedeném rozsahu pro rutinní použití velice drahé, považujeme pozorné vyšetření správně určených sentinelových uzlin, zpracovaných v sériových řezech z parafinových bločků barvených hematoxylin-eozinem.

Následná terapie

Z této sestavy bylo operováno 34 nemocných, z toho ve 28 případech byl chirurgicky radikálně odstraněn jícen s tumorem. V jednom případě byla u pacienta, s původně zjištěnou negativní SN, nalezena v druhé době pozitivní lymfatická uzlina přibližně 8 cm nad tumorem. Tento nález je možno hodnotit jako falešně negativní výsledek. Původně odstraněná uzlina byl označena za sentinelovou na základě průkazu přítomnosti radionuklidu. Úspěšnost jejího odstranění bez rezidua byla doložena nepřítomností radionuklidu v okolí jícnu. Přitom uzlina byla shledána histologicky negativní. Pacient ve stadiu T3 N0 M0 byl podroben konkomitantní radiochemoterapii a při následné operaci přibližně za 2 měsíce od původního vyšetření byl jícen extirpován a v okolí tumoru byla nalezena jedna uzlina prostoupena nekrotizujícím tumorem. Je několik možností interpretace tohoto nálezu. Buď jde skutečně o falešně negativní výsledek při pátrání po SNL, nebo je nález pozitivní uzliny možno považovat jako metachronní a tedy k jejímu napadení došlo až během intervalu mezi původním odběrem a definitivní operací

Diskuze

V poslední době se velmi diskutuje o tom, zda moderní neoadjuvantní terapie u karcinomu jícnu a adjuvantní terapie u karcinomu žaludku může mít v určitém stadiu onemocnění výrazný efekt. U karcinomu jícnu ve stadiu T 1- (2) N0 M0 dominuje chirurgická terapie. U stadií T 2-4 N0 M0 a všech N1 M0 může mít neoadjuvantní terapie na nádorové buňky jícnu výrazný vliv a touto terapií lze dosáhnout takové apoptózy nádorových buněk, kdy nádor výrazně regreduje či dokonce zcela mizí. Součástí léčby je, v optimálním intervalu po ukončení chemo-radioterapie, odstranění jícnu a i tak není vyloučena následná recidiva onemocnění. Histologické vyšetření uzlin je zatím jedinou kvalitativní metodou, umožňující jednoznačně označit N stadium tohoto onemocnění. Jsme si vědomi námitky, že detekce a odběr uzliny, byť za cenu miniinvazivního výkonu, není jednoduchou záležitostí. Neúčelná neoadjuvantní léčba však klade na pacienta jak z pohledu komfortu tak medicínského neméně velké nároky. Navíc je zbytečnou zátěží z pohledu ekonomiky. Neoadjuvantní léčba není indikována jak v případě potvrzení T1 N0 M0 stadia onemocnění, kdy je vhodné primárně operovat, tak naopak zjištěním M1 stadia onemocnění, což výrazně limituje další léčebné možnosti. Detekci a následný odběr sentinelové uzliny i z tohoto pohledu považujeme za užitečnou, poskytující patrně nej-

lepší informaci o případném metastatickém rozsevu, potvrzeném histologicky.

V případě karcinomu žaludku je situace jednodušší, neboť zde se neoadjuvantní terapie ukazuje nepřínosnou. Odběr sentinelových uzlin je součástí prováděného chirurgického výkonu a jejich pozitivita spoluurčí s gradingem onemocnění následnou adjuvantní léčbu.

Pokud se týče využití techniky biopsie sentinelové uzliny u karcinomu horní části GIT, existuje řada oprávněných připomínek, které na základě komplikovanosti lymfatické drenáže této části zažívacího traktu, zejména jícnu, možnost aplikace techniky do určité míry zpochybňují [2], ale naopak zmíněné japonské studie naznačují přínos metody [3,4,10,11,13,18]. Naší snahou bylo v rámci této studie získat zkušenosti s identifikací a odběrem SN a potvrdit či vyvrátit spolehlivost metody. Při její spolehlivosti by to znamenalo, podobně jako u ostatních tumorů, velkou výzvu v možnosti využití minimálně invazivních technik při léčbě především časného stadia karcinomu žaludku [18] a zejména zlepšení diagnostiky mikrometastatického postižení uzlin [19]. Proto v případě negativity takto získaných uzlin konvenčním histologickým vyšetřením byly, jak tyto uzliny tak v první fázi studie kostní dřev, podrobeny imunohistochemickému průkazu event. mikrometastáz. U pokročilejších stadii může napomoci vytvoření léčebného schématu s optimálním načasováním onkologické terapie do harmonogramu léčby.

Závěr

Naše studie splnila svůj hlavní cíl, kterým bylo vypracování techniky ozřejmení a odběru sentinelové uzliny u tumorů v oblasti distální třetiny jícnu a kardiie. Dala pozitivní odpověď na otázku, zda je či není u horní části gastrointestinálního traktu biopsie sentinelové uzliny, s použitím až již vitálního barvení či poněkud složitějšího využití radionuklidu, použitelná. Klinický význam spočívá v možném méně invazivním řešení, zejména iniciálních stadií onemocnění, například u těžké dysplazie Barretova jícnu, ale také u T1 stadia karcinomu žaludku bez uzlinového postižení. Objektivní zhodnocení kritéria pN patří neodmyslitelně ke stanovení stadia onemocnění, je nezbytným doplňkem protokolu jakékoliv multicentrické studie a může, až již při potvrzení iniciální formy onemocnění, tedy při své negativitě, ale také při zjištěné pozitivitě, výrazně ovlivnit léčebnou strategii. U všech větších tumorů, a tím více to platí u tumorů jícnu, je nadále nutné metodu vyhledávání a vyšetření SN považovat za experimentální, jelikož v těchto případech je spolehlivost tohoto vyšetření mnohem menší a rozhodně nelze doporučit, aby nahradila zvykle prováděnou lymfadenektomii ať již o jejím rozsahu jakkoliv diskutujeme. Problematické by také bylo vyhledání sentinelové uzliny u tumorů vyšších partií jícnu, muselo by totiž být realizováno torakoskopicky. V předléčebném režimu je takový výkon poměrně závažný a přitom výtěžnost takového postupu, vzhledem k tomu, že by nebyl ohledán krční ani podbrániční prostor, by byla minimální.

Námi dosažené výsledky vyšetření sentinelové uzliny v porovnání při zvykle provedené lymfadenektomii prokázali pouze jedenkrát falešně negativní výsledek. Je pravdou, že tento výsledek je nutno korelovat s poměrně malou sestavou pacientů.

Zajímavým bylo konstatování histopatologa, podpořené nálezem u našich pacientů, že pečlivé klasické histologické vyšetření při barvení hematoxylin-eosinem je schopné poměrně přesně prokázat i mikrometastázy. Nákladná imunohistochemická metoda tak může být rezervována pouze pro spor- ně případy.

Práce byla dokončena za podpory grantu IGA MZ ČR č. NA 7668-3

Literatura:

1. Gervasoni JE Jr, Taneja C, Chung MA, Cady B. Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2000 Dec; 80(6): 1631-73
2. Siwert JR, Sandler A. Potential a futility of sentinel node detection for gastric cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157:259-69
3. Kitagawa Y, Ando N, Ozawa S, Kitajima M. Appropriate extent of lymphadenectomy in esophageal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001 Jun; 102(6):477-83
4. Miwa K. Optimal nodal dissection for early gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001;102(6):484-9
5. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66
6. Fait V., Pačovský Z., Chrenko V., Žaloudík J. Mapování lymfatické sentinelové biopsie u maligního melanomu : stručný přehled a první zkušenosti. *Klinická onkologie*, 1995;8(3):67-69
7. Fait, V., Chrenko, V., Žaloudík, J. : Sentinelová lymfadenektomie u kožního maligního melanomu - krátkodobé výsledky a prognostický význam. *Rozhledy v chirurgii*, 1998; 77(10):466-473
8. Little AG, De Hoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for NSCLC: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:220-4
9. Klein J, Bohanes T, Král V, Neoral Č, Tichý T, Škarda J, Hajdúch M. Technika biopsie sentinelové uzliny při resekci plic pro karcinom. *Klinická onkologie*, 14, 2001, 5. s.170-173
10. Yoshimura M, Shiroiwa H, Umeda J, et al. Experience of gamma-detecting probe for the survey of sentinel node in gastrointestinal malignancies. *Kaku Igaku* 2001;38(4):351-4
11. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The validity of the sentinel node concept in gastrointestinal cancers. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2000 Mar;101(3):315-9
12. Thorn M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: is the method applicable to patients with colorectal and gastric cancer? *Eur J Surg* 2000;166(10):755-8
13. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001 Mar;129(3):335-40
14. Scheuemann P, Hosch S B, Izbicki J R. Cytokeratins and other sensitive markers for esophageal cancer and metastases. *Diseases of the Esophagus* 2001;14:85-90.
15. Glickman J N, Torres C, Wang H H, et al. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;85:769-778.
16. Natsugoe S, Mueller J, Stein H J, Feith M, Hofler H, Siewert J R. Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma: frequency associated tumor characteristics, and impact on survival. *Cancer* 1998;83: 858-866.
17. Kato H., Miyazaki T., Nakajima M et al.: Sentinel Lymph Nodes with Technetium -99m Colloidal Rhenium Sulfide in Patients with Esophageal Carcinoma. *Cancer* 2003;98(5):932-939.
18. Kitagawa Y, Kubota T, Otani Y, et al. Clinical significance of sentinel node navigation surgery in the treatment of early gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001 Oct; 102(10):753-7
19. Kell MR, Winter DC, O' Sullivan GC, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implication of micrometastases. *Br J Surg* 2000 Dec; 87(12):1629-39

Došlo: 3. 4. 2006
Přijato: 17. 8. 2006

INDIKACE K ALOGENNÍM A AUTOLOGNÍM TRANSPLANTACÍM KRVETVORNÝCH BUNĚK DOPORUČENÍ ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP A ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

INDICATIONS OF ALLOGENEIC AND AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATIONS RECOMMENDATIONS OF THE CZECH SOCIETY OF HAEMATOLOGY AND CZECH SOCIETY OF ONCOLOGY OF THE J. E. PURKYNĚ CZECH MEDICAL ASSOCIATION

KOZA V.^{1,2}, CETKOVSKÝ P.³, FABER E.⁴, HÁJEK R.⁵, INDRÁK K.⁴, IVAŠKOVÁ E.⁶, JEBAVÝ L.⁷,
JINDRA P.^{1,2}, KOZÁK T.⁸, MAYER J.⁵, SEDLÁČEK P.⁹, STARÝ J.⁹, TRNĚNÝ M.¹⁰, VÍTEK A.³,
VORLÍČEK J.⁵, ŽÁK P.⁷

¹ HEMATOLOGICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FN PLZEŇ

² ČESKÝ NÁRODNÍ REGISTR DÁRCŮ DŘENĚ, PLZEŇ

³ ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNI TRANSFUZE, PRAHA

⁴ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN OLOMOUC

⁵ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

⁶ ČESKÝ REGISTR DÁRCŮ KOSTNÍ DŘENĚ, PRAHA

⁷ II. INTERNÍ KLINIKA-OKH, FN HRADEC KRÁLOVÉ

⁸ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN KV PRAHA

⁹ KLINIKA DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE, UK 2. LF A FN PRAHA-MOTOL

¹⁰ I. INTERNÍ KLINIKA, VFN A 1. LF UK PRAHA

Souhrn

Poslední indikační doporučení k transplantacím krvetvorných buněk byla vydána Českou hematologickou a Českou onkologickou společností ČLS JEP v roce 1997. S ohledem na vědecký i technický rozvoj v této oblasti byla v zastoupení obou odborných společností autory připravena aktualizovaná verze původního sdělení. V článku uvedená doporučení vychází především ze současné praxe evropských transplantacních center a z dosud publikovaných doporučení Evropské skupiny pro transplantace krve a kostní dřeně (EBMT). Cílem práce je poskytnout především pracovištím, která transplantace neprovádějí, návod k jejich správné a včasné indikaci v současné době.

Klíčová slova: krvetvorné buňky, transplantace, indikace

Summary

The last recommendations for indications of haematopoietic cell transplantations were published by the Czech Society of Haematology and Czech Society of Oncology of the J. E. Purkyně Medical Association in the year 1997. Regarding the rapid scientific and technical development in this field an updated version of the previous report has been prepared by the authors on behalf of both professional societies. Recommendations introduced in this article arise particularly from the current practice of European transplant centers and from recommendations published by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) to date. The aim of this report is to bring a current guide for their correct and well-timed indication especially to hospitals not directly involved in haematopoietic cell transplantations.

Key words: haematopoietic cells, transplantation, indications

První indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk (aloSCT, auto SCT) byly publikovány transplantacní sekci České hematologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP v roce 1997 (1). Dopo-

ručení vycházela především ze závěrů Evropské skupiny pro transplantace krve a dřeně (EBMT). Zpráva si kladla za cíl poprvé informovat, po mnohaletém zpoždění transplantacního programu v ČR do devadesátých let, hema-

tologická a onkologická pracoviště o klinicky ověřeném pohledu na transplantaci indikace v dané době v Evropě. Během desetiletí, uplynulého od zveřejnění této první zprávy, došlo v klinické praxi k velice výrazným změnám, vyplývajícím jak z vědeckého, tak technického vývoje. Na jedné straně byly do klinické praxe zařazeny indikace nové, na druhé straně došlo vzhledem k vývoji netransplantačních postupů, jako např. zavedení imatinibu do léčby CML, ke změně pohledu na některé indikace dřívější. Zároveň dříve doporučovaná kritéria pro věk a celkový stav nemocného, vyplývající z rizika transplantaci mortality, doznala zásadních změn zavedením aloSCT s redukovanou transplantací přípravou (RIC). Změnil se pohled na alternativní zdroje krvetvorných buněk, periferní krvetvorné buňky, buňky od nepříbuzných a haploidentických dárců, pupečnickovou krev. Současným cílem autorů je proto přinést aktualizovaný pohled na transplantaci indikace, vycházející z běžné praxe transplantacích center v Evropě v roce 2006 a z již opakovaně zveřejněných indikačních doporučení EBMT (2-6). Cílem není přinést rozsáhlý přehled literatury a argumentaci pro a proti indikaci transplantace u konkrétního nemocného v jeho konkrétní klinické situaci. Stejně tak je mimo možnosti tohoto sdělení rozdělovat indikace podle transplantaci přípravy (redukováná, standardní), či detailně rozdělovat indikace dle zdroje krvetvorných buněk (kostní dřevě, periferní krvetvorné buňky, pupečnicková krev). U každého nemocného vstupuje do hry příliš mnoho faktorů (věk, přidružené choroby, dostupnost dárce, stav základní nemoci), které ovlivňují závěrečné indikační rozhodnutí a které je nemožné zahrnout do rámce tohoto sdělení. Nicméně autoři věří, že aktualizované shrnutí standardní evropské klinické praxe v roce 2006 pomůže především hematologickým a onkologickým pracovištím, která transplantace neprovádějí, pomýšlet na indikaci transplantaci léčby správně a včas, což je základním předpokladem pro optimální léčebný výsledek u každého konkrétního nemocného.

Vysvětlení transplantacích pojmů, kategorizace transplantací a transplantacích indikace

Transplantace krvetvorných buněk (SCT)

SCT se rozumí jakýkoliv postup, umožňující podání krvetvorných buněk z jakéhokoli zdroje a jakéhokoli dárce příjemci s cílem obnovit nebo nahradit plně nebo částečně jeho krvetvorný systém. Krvetvorné buňky mohou být získány z kostní dřevě, periferní krve nebo pupečnickové krve. U aloSCT může být obnovení/náhrada krvetvorných buněk měřena vyšetřením chimér. Cíl zvoleného postupu by měl být stanoven předem a před zahájením léčby by měl být získán informovaný souhlas nemocného (a dárce).

Věk

Věk nemocného zůstává jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů pro aloSCT i autoSCT. Velice zjednodušeně lze pro jednotlivé transplantacích výkony doporučit následující věkové hranice:

1. Alogenní transplantace s HLA identickým sourozencem 65 let
2. Alogenní transplantace s HLA shodným dárcem (definice shody viz níže) - nepříbuzenské transplantace 65 let
3. Autologní transplantace 70 let

Je nezbytné zdůraznit, že uvedené věkové limity jsou orientační a hrubě zveřejňující. V žádném případě je nelze považovat za striktní. Prognosticky významným faktorem je biologický, nikoliv kalendářní věk nemocného. U řady nemocných je tak plně oprávněně uvedené věkové hranice překročit, u jiných je transplantace odmítnuta i přes to, že věkový limit splňují, ale jejich biologický věk je kontraindikací k tomuto výkonu. Nemocní ve věku do 18 let jsou v tomto sdělení klasifikováni jako děti.

Klasifikace dárců

Sourozenecká transplantace: dárcem je HLA identický sourozenec (bratr nebo sestra). Tento dárcem je definován jako genotypově identický dárcem. Transplantace od jiného rodinného příslušníka, který se liší od nemocného pouze v jednom HLA antigenu, je považována za prognosticky stejnou transplantaci jako za použití geneticky identického bratra nebo sestry jako dárce.

Transplantace s HLA neidentickým rodinným příslušníkem, který se liší od nemocného ve více než 1 HLA antigenu je považována za transplantaci nepříbuzenskou.

Dobře shodná nepříbuzenská transplantace: je transplantace, kdy dárcem není příbuzný s pacientem a jejich vzájemná HLA shoda je při vyšetření HLA antigenů molekulárně vysokým rozlišením na úrovni 9/10 nebo 10/10.

Neshodná nepříbuzenská transplantace: neshodný nepříbuzný dárcem je definován na základě HLA shody 6-8/10 při vyšetření HLA antigenů vysokým rozlišením.

Haploidentická transplantace: použití haploidentického dárce pro aloSCT je v současnosti indikováno v situaci, kdy nemůže být nalezen jiný dárcem a současně neexistuje žádný jiný kurativní léčebný postup. Variant přípravy štěpu od HLA neshodného (haploidentického) dárce je více. Principem je významné snížení počtu lymfocytů (CD3+) při vyšším počtu kmenových buněk (CD34+). Riziko reakce štěpu proti hostiteli je nízké, významně však narůstá riziko pomalé imunologické rekonstituce. Vysoká je incidence virových infekcí a snížen je i efekt štěpu proti leukémii. Haploidentický štěp by měl obsahovat více než 5×10^6 CD34 pozitivních buněk/kg váhy příjemce.

Infúze dárcovských lymfocytů (DLI)

DLI je definována jako infúze lymfocytů (nebo jejich subpopulace) získaných od předchozího dárce alogenních krvetvorných buněk odběrem z primárního štěpu, plné krve nebo lymfocytaferézou za účelem posílit příhojení štěpu, posunout poměr mezi krvetvorbou dárce a příjemce ve prospěch dárce, předcházet odmítnutí štěpu a za účelem léčby či předcházení relapsu základní nemoci. Cíl postupu by měl být stanoven předem a před zahájením postupu by měl být získán písemný souhlas nemocného a dárce.

Zdroje krvetvorných buněk

Standardními zdroji krvetvorných buněk jsou kostní dřevě a periferní krvetvorné buňky (PBPC). U autoSCT se PBPC staly upřednostňovaným zdrojem s ohledem na dosažení rychlejší obnovy krvetvorby. Obě metody mají ale své výhody a nevýhody. PBPC dosahují rychlejšího obnovení krvetvorby u příjemce, existuje však odůvodněná obava zvýšeného výskytu chronické reakce štěpu proti hostiteli po jejich podání ve srovnání s kostní dřevě. Třebaže některými studii bylo doloženo podáním alo-PBPC snížení transplantacích mortality a zlepšení doby přežití bez nemoci u pacientů s pokročilejším stádiem choroby, nebyly podobné výsledky dosaženy u nemocných transplantovaných v časně fázi choroby. Za určitých situací, jako např. při potřebě získání bohatě buněčného štěpu u haploidentických transplantací, mohou být PBPC zřetelnou výhodou. Předběžné výsledky nedokládají také žádnou výhodu PBPC ve srovnání s kostní dřevě u nemocných s těžkou aplastickou anémií, kde vyšší riziko chronické reakce štěpu proti hostiteli může dokonce ústít ve zhoršení celkového přežití. V každém případě při volbě zdroje krvetvorných buněk musí být jednoznačně respektováno přání a rozhodnutí dárce.

Obecně lze konstatovat, že standardním zdrojem krvetvorných buněk jsou také buňky získané z pupečnickové krve (CB). Tento zdroj je však využíván spíše v situacích, kdy není dostupný vhodný dárcem kostní dřevě či PBPC nebo když situace nemocného vyžaduje rychlé provedení transplantace nedovolující prodloužení nezbytné k vyhledání dárce. CB trans-

plantace je považována za efektivní transplantační způsob zvláště u dětí, neboť pro transplantaci je doporučováno podání dávky alespoň 2×10^7 jaderných buněk/kg váhy příjemce. Nicméně CB transplantace jsou stále častěji se slibnými výsledky prováděny i u dospělých pacientů, zvláště pokud dávka buněk dosahuje požadovaných parametrů. HLA shoda je samozřejmě upřednostňována, ovšem HLA neshoda nepřesahující 2 HLA antigeny bývá běžně akceptována. Výběr CB štěpu má být prvořadě prováděn s ohledem na dávku buněk podaných na kilogram váhy příjemce, teprve v druhé řadě s ohledem na úroveň HLA shody.

Alogenní transplantace s redukovanou intenzitou transplantační přípravy (RIC)

Transplantační přípravy se liší svojí intenzitou, podle které mohou být klasifikovány jako standardní transplantační příprava, redukováná transplantační příprava nebo intenzifikovaná transplantační příprava. Redukovaná příprava může u aloSCT měnit poměr mezi rizikem transplantační mortality a rizikem relapsu. RIC transplantace jsou ve stále vyšší míře využívány v léčbě jak zhoubných, tak nezhooubných chorob. V posledních letech je zhruba 25% všech aloSCT prováděnou s redukovanou přípravou. Nejčastějšími indikacemi hlášenými do EBMT registru jsou lymfomy, mnohočetný myelom, akutní myeloblastické leukémie, chronická myeloidní leukémie, chronická lymfatická leukémie a akutní lymfoblastické leukémie. Transplantačních příprav s redukovanou intenzitou bylo publikováno a je používáno široké spektrum a zatím neexistuje obecně přijímaná shoda, od jakého okamžiku lze přípravu označit za redukovanou. Dosavadní výsledky však jasně prokazují, že RIC transplantace významně snižují riziko časně transplantační mortality a umožňují tak transplantaci u nemocných ve vyšším věku a s řadou přidružených chorob, které byly dříve považovány za transplantační kontraindikaci. U mnoha nemocných je tento typ transplantace jedinou dostupnou kurativní léčbou, přičemž byly publikovány výsledky těchto transplantací u nemocných s příbuzným dárce do věku 75 let a nepříbuzným dárce do věku 70 let. Publikované zkušenosti s nepříbuznými dárce zatím dokládají stejné výsledky jako s dárce příbuznými. Transplantace se standardní přípravou tak zůstávají možností volby u mladších nemocných bez jiných přidružených chorob. RIC transplantace naopak nejsou indikovány u nemocných s progredující nebo rezistentní chorobou.

Darování od nezletilého dárce

Dárcovství nezletilých je ve světě regulováno. V roce 2002 bylo právně upraveno i v České republice dle zákona 275/2002 Sb. O darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů. K darování je nezbytný souhlas rodičů či právních zástupců dítěte a kladné vyjádření dle tohoto zákona ustavené speciální etické komise. Přihlíží se i k vyjádření nezletilého dárce. Podle tohoto zákona lze použít nezletilého dárce výhradně k transplantaci pro vlastního sourozence.

Dárcovství při významném negativním váhovém nepochybně mezi dárce a příjemcem je možno řešit opakovaným odběrem se zaměřením části štěpu. U starších dětí je již možno použít stimulační růstovými faktory s následným odběrem PBPC, ale tento výkon pro většinu z nich znamená nutnost zavedení centrálního žilního katetru, což zvyšuje rizika komplikací. Další alternativou je krátkodobá stimulace dárce růstovými faktory v nižší dávce než před aferézou s následným odběrem kostní dřeně. Takto stimulovaná kostní dřeň obsahuje více progenitorových buněk (CD34+). U malých dětí, kde jsou plánovány odběry významného objemu kostní dřeně, je podáván preventivně erythropoetin ve snaze minimalizovat nutnost podání transfúze cizí krve po odběru.

Kategorie transplantačních indikací

Indikace k transplantační léčbě jsou rozděleny do čtyř kategorií.

Jeich definice jsou následující:

1. Standardní indikace: jde o indikace, u nichž jsou transplantační výsledky obecně dobře doloženy a jsou prokazatelně lepší ve srovnání s jakýmkoliv jiným léčebným postupem. Kategorie standardní indikace přesto neznamená, že transplantace je pro konkrétního pacienta nezbytně optimální léčbou za všech okolností. Nicméně nepomýšlení na transplantační léčbu (nikoliv její výsledné neprovedení), je nutné považovat za chybu. Jiný léčebný postup je obvykle oprávněn pouze v případech, kdy není nalezen vhodný dárce, existuje srovnatelná alternativní léčba (např. Glivec u CML), nemocný překračuje věkový limit, má jinou závažnou chorobu kontraindikující transplantační zátěž včetně RIC zátěže či transplantaci vědomě odmítá. Od okamžiku stanovení diagnózy má být v těchto indikacích vždy zahájeno intenzivní vyhledávání vhodného dárce.

2. Individuální indikace: jde o indikace, kdy lze předpokládat, že transplantační léčba má obecně přinejmenším stejné výsledky jako jiný léčebný postup. Pro konkrétního pacienta pak transplantační léčba může objektivně přinést výsledek podstatně lepší, nicméně stejný závěr není možné učinit obecně pro celou skupinu nemocných s danou diagnózou. Dnes dostupné transplantační techniky a nový pohled na faktory jako věk a přidružené choroby činí stanovení této indikace velice komplexním. Např. snížení časné transplantační mortality zavedením RIC transplantační podstatně změnilo analýzy rizika/profitu alogenních transplantací ve srovnání k jiným léčebným možnostem. Správné stanovení individuální indikace tak vyžaduje pečlivé posouzení a zvážení řady individuálních faktorů, dostupnosti dárce, zdroje krvetvorných buněk, typu přípravného režimu apod. Nicméně i v případě této indikace by mělo být zahájeno co nejčasnější vyhledávání vhodného dárce a v případě dostupnosti dárce by mělo být obratem konzultováno transplantační centrum ohledně definitivního posouzení indikace a posouzení doby provedení transplantace.

3. Transplantace podle klinického protokolu: jde o indikace, kdy za současného stavu poznání není možné jednoznačně definovat přínos a význam transplantační léčby ve srovnání s jinými léčebnými možnostmi. Lze však předpokládat, že transplantační výsledky nejsou horší a zároveň existují důvody předpokládat, že transplantační léčba by v dané situaci mohla přinést prospěch. Zároveň neexistuje jiná léčba, která by nemocnému nabízela signifikantně větší pravděpodobnost zvládnutí nemoci. Tyto transplantace by měly být prováděny v rámci klinických protokolů. Protokol studie musí být schválen etickou komisí a musí odpovídat současným národním standardům.

4. Transplantace není indikována: jedná se o indikaci, kdy je transplantace zamýšlena pro chorobu ve fázi nebo stádiu, kdy nemocní nejsou běžně transplantováni. Tato kategorie také zahrnuje časná stadia nemoci, kdy výsledky netransplantační, konvenční léčby neopravňují vystavit nemocného dodatečnému riziku transplantační mortality. Nebo kdy nemoc je naopak tak pokročilá, že naděje na úspěšnost transplantace je do té míry malá, že riziko odběru zdravého dárce je těžko ospravedlnitelné. Samozřejmě je nutné předpokládat určitou míru překrývání se mezi kategoriemi vývojové a neindikované transplantace.

Uvedená definice neplatí pro situace, kdy je dostupný syngenní dárce.

Komentář k transplantacím u jednotlivých nemocí u dospělých

1. Akutní myeloidní leukémie (AML)

Nemocní s AML v první klinické remisi jsou obvykle indikováni k aloSCT nebo auto SCT na základě individuální indikace (nebo na základě klinického protokolu). V první remisi není doporučováno indikovat aloSCT u nemocných s příznivým cytogenetickým podtypem AML: t(8; 21), inv(16) a t(15;17). Výjimkou jsou nemocní s M3 s přetrvávající molekulární pozitivitou PML/RAR po konsolidaci nebo záchranné chemoterapii. V těchto případech je doporučována aloSCT s HLA identickým sourozencem nebo nepříbuzným dárce. Nemocní v první remisi s jinými cytogenetickými abnormalitami nebo s normálním karyotypem jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem. Zbývající nemocní v první remisi klasifikovaní s ohledem na specifické cytogenetické abnormality (např. monosomie 7) jako „vysoce riziková skupina“ jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem nebo nepříbuzným dárce. Nemocní, kteří nedosáhli kompletní remise jedním cyklem indukční chemoterapie jsou indikováni k aloSCT s HLA identickým sourozencem, pokud dovolí čas, pak i s nepříbuzným dárce. K aloSCT jsou indikováni rovněž nemocní v časném relapsu, v druhé nebo pozdější remisi. AloSCT není indikována u nemocných v rozvinutém relapsu choroby. K autoSCT jsou indikováni nemocní v první remisi, není-li dostupný vhodný dárce. RIC transplantace jsou indikovány u starších nemocných nebo u nemocných, u kterých celkový stav nedovoluje plnou transplantaci přípravu, je-li leukémie v remisi.

Akutní lymfoblastické leukémie (ALL)

V současnosti některá pracoviště indikují k aloSCT všechny nemocné s ALL v první remisi, je-li dostupný HLA identický sourozenec. Nicméně za standardní lze pokládat indikaci k aloSCT s HLA identickým i nepříbuzným dárce pouze u nemocných s ALL se špatnými prognostickými faktory, např. t(9;22) nebo t(4;11), prodlouženou dobou k dosažení remise, či s přetrvávající minimální residuální chorobou po indukci a konsolidaci. Rovněž nemocní v druhé kompletní remisi naplňují standardní kritérium pro aloSCT s HLA identickým příbuzným i nepříbuzným dárce. Obdobně jako nemocní s AML i nemocní s ALL, kteří nedosáhnou kompletní remise po prvním cyklu indukční chemoterapie jsou indikováni po dosažení remise k aloSCT s HLA identickým sourozencem a dovolí-li čas, i s nepříbuzným dárce.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

I přes zavedení imatinibu do léčby CML zůstává aloSCT jedinou kurativní léčbou této nemoci. Současná data naznačují, že k aloSCT jsou indikováni následující nemocní v první chronické fázi (po zhodnocení prognostického rizika podle Sokala a/nebo Hasforda, léčebné preference nemocného a stanovení rizika aloSCT dle EBMT kritérií): pacienti léčení imatinibem, kteří nedosáhli hematologické remise po 3 měsících léčby, žádné cytogenetické odpovědi po 6 měsících léčby, velké cytogenetické odpovědi po jednom roce a nemocní, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi, k léčebnému selhání imatinibu nebo k progresi choroby. U nemocných s přidruženými chorobami nedovolujícími standardní transplantaci přípravu je indikována RIC transplantace. EBMT rizikové skóre (Gratwohlho skóre) je vhodné k identifikaci nemocných s vysokým rizikem transplantací mortality, u kterých by měla být spíše zvažována RIC transplantace nebo jiná než transplantací léčba. RIC transplantace není indikována mimo chronickou fázi nemoci. Nemocní v akcelerované fázi a blastické krizi by měli podstoupit transplantaci se standardní přípravou. AutoSCT není v současnosti u nemocných s CML indikována.

Myeloproliferativní choroby jiné než CML

Třebaže zkušenosti s transplantací u nemocných s pravou polycytémií, primární myelofibrózou a jinými myeloproliferativními chorobami jsou zatím pouze částečné, měla by být u nemocných s vysokým rizikem zvažována aloSCT i autoSCT jako individuální indikace. AloSCT je dnes jedinou kurativní léčbou. V ideálním případě by nemocní neměli vykazovat vyšší než 10% blastickou infiltraci.

Myelodysplastický syndrom (MDS)

AloSCT zůstává u MDS jedinou kurativní léčbou a je indikována standardně nebo individuálně dle typu MDS a rizika nemoci dle IPSS. U nemocných s RA je aloSCT standardní metodou u nemocných s intermediárním II. rizikem dle IPSS (těžká cytopénie a nepříznivé změny karyotypu), jinak jde u této skupiny o výkon přísně individuální. U nemocných s RAEB a RAEB-T je aloSCT standardní metodou, přičemž nejlepších výsledků je dosahováno zejména v případech, kdy je předchozí chemoterapií dosaženo redukce blastů pod 10%. AutoSCT je indikována u nemocných, kteří dosáhli klonální remise po chemoterapii.

Chronická lymfatická leukémie (CLL)

AloSCT přichází v úvahu jako léčebná možnost u mladších, dříve již léčených nemocných s nepříznivou prognózou definovanou klinickým a cytogenetickým vyšetřením, u nemocných refrakterních na léčbu fludarabinem nebo relabujících po této léčbě do 12 měsíců od jejího ukončení a u pacientů relabujících do 24 měsíců po provedení autoSCT. AloSCT je zatím stále jedinou léčbou s kurativním potenciálem. Na rozdíl od konvenční léčby může poskytnout dlouhodobou remisi i u geneticky nepříznivých a refrakterních forem a je tak jasně přínosnější než jakákoliv jiné záchranná terapie i přes zvýšenou transplantací mortalitu při standardní přípravě. Stejných výsledků lze dosáhnout i u nemocných ve vyšším věku RIC transplantací. Zatím nebyly zaznamenány žádné přesvědčivé důkazy o zhoršení transplantacích výsledků při použití nepříbuzného dárce. V uvedených situacích lze proto aloSCT považovat za standardní indikaci. AutoSCT může být zvažována jako individuální indikace u nemocných s vysokým rizikem choroby v kompletní nebo nodulární parciální remisi.

Hodgkinův lymfom (HL)

AutoSCT je standardní indikací pro relabované nemocné. Transplantaci zatím nelze považovat za indikovanou u nemocných v první kompletní remisi ani v případech s rizikovými prognostickými faktory v době stanovení diagnózy. Za standardní indikaci lze považovat rovněž lymfogranulom refrakterní k první linii léčby a zároveň senzitivní k záchranné chemoterapii.

Nemocní s plně refrakterní chorobou mohou naplnit individuální indikaci pro tandemový protokol s úvodní autoSCT s cílem zmenšení rozsahu nádoru a následnou aloSCT s redukcí přípravou. Samotná aloSCT (zvláště za použití RIC protokolů) je individuálně indikována při relapsu nemocných se špatnými prognostickými faktory a při opakovaném relapsu včetně nemocných, kteří relabovali po autoSCT.

Nehodgkinovské lymfomy (NHL)

a) Folikulární lymfom - u nemocných s folikulárním NHL není indikována autoSCT v první linii léčby s výjimkou vysoce rizikových nemocných. AutoSCT se stává standardní indikací u relabujících nemocných. AloSCT naplňuje individuální indikaci u relabovaných nemocných při dostupnosti HLA kompatibilního příbuzného či nepříbuzného dárce.

b) Difúzní velkobuněčný B-NHL - autoSCT je považována za standardní indikaci u relabujících vysoce maligních B-NHL. Indikaci autoSCT v první linii léčby lze považovat za individuální indikaci u nemocných s kumulací nepříznivých

prognostických faktorů. Nemocné relabující po autoSCT lze individuálně indikovat k aloSCT za použití RIC protokolů, je-li dostupný HLA identický nebo příbuzný či nepříbuzný dárcem. AutoSCT není indikována u refrakterních nemocných.

c) NHL z plášťových buněk - vzhledem k nepříznivé prognóze tohoto lymfomu lze považovat časnou intenzifikaci první linie léčby pomocí autoSCT za indikaci standardní, pomocí aloSCT za indikaci individuální.

d) Lymfoblastický lymfom - nemocní s lymfoblastickým lymfomem mohou být individuálně konsolidováni autoSCT. Mladší nemocní mohou být individuálně indikováni k aloSCT po dosažení první remise choroby.

e) T-NHL - nemocní s T-NHL mají obvykle horší až špatnou prognózu. AutoSCT může být proto individuálně zvažována jako konsolidační léčba po první linii léčby. Při dostupnosti HLA shodného dárcem lze individuálně indikovat i aloSCT s RIC protokolem.

Mnohočetný myelom (MM)

AutoSCT je považována za dosud nejúčinnější léčebnou metodu u všech vhodných nemocných s nově diagnostikovaným MM. Doporučenou věkovou hranicí pro provedení autoSCT je věk do 65 let, ale hranice není striktní. Tandemová autoSCT má lepší výsledky než jednoduchá autoSCT u nemocných, kteří nedosáhnou CR nebo VGPR (pokles po 10% vstupní hladiny paraproteinu) po první autoSCT. Míra léčebné odpovědi před transplantací nemá žádný prognostický význam. Pro rezistentní nemocné na vstupní indukční léčbu je urychlené provedení autoSCT jedinou šancí na dlouhodobé přežití. AloSCT má pravděpodobně větší kurativní potenciál, nicméně je zatížena vysokou transplantací mortalitou. AloSCT lze tak individuálně indikovat u nemocných s relabujícím onemocněním, u kterého je i velmi účinné opakování autoSCT. Výhradně v klinických studiích se zkoumá přínos aloSCT či kombinace autoSCT s následnou aloSCT s RIC přípravou u nově diagnostikovaných nemocných s MM.

Speciální přístup vyžaduje amyloidóza. AutoSCT je u této diagnózy více riziková než u MM zvláště díky známému či skrytému orgánovému poškození amyloidem. V řadě případů vyžaduje stav redukci dávky myeloablativního režimu, není-li autoSCT kontraindikováno.

Získaná těžká aplastická anémie (SAA)

AloSCT s HLA identickým sourozencem je standardní indikací u nemocných s SAA ve věku pod 40 let. Poslední data ukazují, že aloSCT s nepříbuzným dárcem provedená po RIC přípravě dosahuje u této věkové kategorie stejných výsledků jako imunosuprese. Starší nemocní nebo nemocní bez dostupnosti HLA identického dárcem jsou léčeni kombinací ATG a CSA. Medián doby odpovědi po této léčbě je 2-3 měsíce. Definitivní zhodnocení odpovědi na uvedenou imunosupresivní léčbu by proto mělo být provedeno až zhruba po 4 měsících od jejího zahájení, zvláště je-li zvažována následná aloSCT s nepříbuzným dárcem.

Solidní nádory

Přínos transplantace v léčbě solidních nádorů zůstává obtížně zhodnotitelný. S přihlédnutím k dostupným datům lze pokládat za odůvodnitelnou individuální indikaci autoSCT u určitých skupin nemocných s neuroblastomem, Ewingovým sarkomem a extranodálním germinálním nádorem. Řada rozsáhlých, randomizovaných studií sledujících význam autoSCT u karcinomu prsu, a to jak ve smyslu adjuvantní léčby či vysoce dávkované chemoterapie u metastazovaného nádoru, neprokázala žádný přínos. Do současnosti také neexistuje žádná prospektivní randomizovaná studie prokazující přínos transplantace u nemocných s ovariálním karcinomem, malobuněčným plicním karcinomem a germinálním nádorem. AutoSCT u solidních nádorů tak mají

indikační opodstatnění pouze v rámci klinických protokolů. Zájem o léčbu solidních nádorů aloSCT se zvýšil zavedením RIC transplantací, zvláště po popsání dosažení kompletních remisí u některých nemocných. Některé druhy solidních nádorů, jako např. renální karcinomy, se mohou stát možnou transplantační indikací. Rovněž tuto léčbu je však nutné provádět v rámci klinických protokolů.

Autoimunní choroby

AutoSCT po vhodné zvolené transplantační přípravě s cílem dosáhnout co největší imunodeprese může být zvažována pro vybrané nemocné s těžkou roztroušenou sklerózou, systémovou sklerodermií, revmatoidní artritidou, systémovým lupus erythematoses, autoimunní cypopénií a Crohnovou chorobou. Transplantační indikace se pohybuje na rozmezí individuální a podle klinického protokolu dle případu. Pro ostatní autoimunní choroby lze autoSCT považovat v současnosti za indikaci podle klinického protokolu. Stejně tak aloSCT nutno v současnosti považovat u některých nemocných s velice nepříznivou prognózou za indikaci podle klinického protokolu.

Komentář k transplantačním indikacím u jednotlivých nemocí u dětí

Akutní myeloidní leukémie (AML)

Nemocní s AML v první hematologické remisi nejsou indikováni k autoSCT. K alogenní transplantaci v první remisi jsou standardně indikováni pouze nemocní, kteří nedosáhli kompletní remise po druhém bloku chemoterapie, pacienti s prognosticky nepříznivými změnami karyotypu (např. monosomie chromozomu 7) a pacienti se sekundární AML. K aloSCT od jakéhokoliv vhodného dárcem jsou indikováni rovněž nemocní v druhé nebo pozdější remisi. AloSCT není indikována u nemocných v rozvinutém relapsu choroby. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárcem je indikována individuálně.

Akutní lymfoblastické leukémie (ALL)

AloSCT u dětí s ALL standardního rizika není v první remisi indikována. K aloSCT od sourozeneckého i nepříbuzného dárcem jsou v první remisi indikováni pacienti s pomalou odpovědí na indukční léčbu (pozdní dosažení remise, nedosažení kompletní remise, vysoká minimální residuální nemoc) a ALL s t(9;22) či t(4;11). Rovněž nemocní v druhé i třetí kompletní remisi naplňují standardní kritérium pro aloSCT s HLA identickým příbuzným i nepříbuzným dárcem. AloSCT není indikována u nemocných dětí, které nejsou v době transplantace v hematologické remisi. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárcem u pacientů v remisi ALL je indikována individuálně jen v rámci klinického protokolu. Autologní SCT není u dětí s ALL indikována.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

I přes zavedení imatinibu do standardní léčby CML zůstává aloSCT jedinou kurativní léčbou této nemoci. Děti jsou indikovány k aloSCT po dosažení klidové chronické fáze časně v průběhu nemoci. Před transplantací je indikována léčba Glicemem. Standardní předtransplantační přípravou je myeloablativní režim, použití RIC je omezeno na klinické protokoly či individuální indikaci s ohledem na komorbiditu pacienta v době transplantace. AloSCT u nemocných v pokročilejším stádiu není na rozdíl od dospělých v pediatrii kontraindikována, ale je posuzována individuálně. AutoSCT není v současnosti u dětí s CML indikována. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárcem je indikována individuálně.

Myeloproliferativní choroby jiné než CML

Tato onemocnění jsou v pediatrii vzácná. Třebaže zkušenosti s transplantací u nemocných s pravou polycytemií, primární

myelofibrósu a jinými myeloproliferativními chorobami jsou zatím pouze částečné, měla by být u nemocných s vysokým rizikem zvažována aloSCT jako individuální indikace. AloSCT je dnes jedinou kurativní léčbou.

Tabulka č. 1: Návrh indikací k transplantaci krvetvorných buněk u dospělých (nezahrnuje nemocné s dostupností syngenního dárce)

Dg.	Stav choroby	Allo			Auto	
		Sourozencec	Nepřib. době shodná	Nepřib. neshodná		
AML	CR1 (střední/vysoké riziko)	S	I	K	S	
	CR2, CR3, počínající relaps	S	S	I	N	
	M3 molekul. persistence	S	I	K	N	
	M3 druhá molekul. remise	S	I	K	S	
	relabující/refrakterní	I	K	K	N	
ALL	nízké riziko CR1	N	N	N	N	
	vysoké riziko CR1	S	S	I	N	
	CR2, počínající relaps	S	S	I	N	
	relabující/refrakterní	I	K	N	N	
CML	chronická fáze	S	S	N	N	
	akcelerovaná fáze	S	S	I	N	
	blastická krize	N	N	N	N	
Myeloproliferativní choroby (mimo CML)		I	I	K	I	
MDS	RA, RAEB	S	S	I	I	
	RAEB-t, sAML v CR1, CR2	S	S	I	N	
CLL	vysoké riziko	S	S	K	I	
B-NHL						
Difúzní velkobuněčný CR1		N	N	N	I	
chemosenzit. relaps, CR2 a více refrakterní		K	K	N	S	
MCL		I	I	K	S	
chemosenzit. relaps, ≥ CR2		S	S	K	S	
LB		I	K	N	I	
chemosenzit. relaps, ≥ CR2 refrakterní		I	I	K	I	
Folikulární		N	N	N	I	
chemosenzit. relaps, CR2 a více		I	I	N	S	
T-NHL		I	I	N	I	
chemosenzit. relaps, CR2 a více refrakterní		I	I	K	I	
K		K	K	N	K	
HL		N	N	N	N	
chemosenzit. relaps, CR2 a více refrakterní		I	I	N	S	
I		I	I	K	I	
MM		I	I	K	S	
SAA		S	N	N	N	
nově diagnostikovaná relabující/refrakterní		S	S	I	N	
Ca prsu		N	N	N	K	
metastazující chemosenzit.		K	K	N	K	
Germinární nádory		N	N	N	I	
senzit. relaps refrakterní a nepříznivá prognóza		N	N	N	I	
Ovariální Ca		N	N	N	K	
MRD refrakterní		K	K	N	N	
Malobuněčný Ca plic		K	K	N	N	
metastazující		K	K	N	N	
Renální Ca		K	K	N	N	
metastazující		K	K	N	N	
Imunní cypopénie		K	N	N	I	
Revmatoidní artritida		K	N	N	I	
SR		K	N	N	I	
SLE		K	N	N	I	
Systémová sklerodermie		K	N	N	I	
Crohnova nemoc		N	N	N	I	

S = standardní indikace; I = individuální indikace; K = klinický protokol; N = není indikována,

CR 1, 2 = kompletní remise 1, 2; MRD = minimální reziduální nemoc; MCL = NHL z pláštových buněk; SR = roztroušená skleróza; SLE = systémový lupus erythematosus

Myelodysplastický syndrom (MDS)

AloSCT včetně použití nepříbuzného dárce je u dětí standardně indikována jako léčebná možnost první volby u nemocných s MDS. AutoSCT není v současnosti u nemocných dětí s MDS indikována. AloSCT s použitím transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně.

Hodgkinův lymfom (HL)

AutoSCT je standardní indikací pro nemocné s relapsem LG. Transplantaci zatím nelze považovat za indikovanou u nemocných v první kompletní remisi ani v případech s rizikovými prognostickými faktory v době stanovení diagnózy. Za standardní indikaci k autoSCT lze považovat rovněž lymfogranulom refrakterní k první linii léčby a zároveň senzitivní k záchranné chemoterapii. AloSCT s použitím HLA shodného sourozence je individuálně indikována při relapsu nemocných se špatnými prognostickými faktory a při opakovaném relapsu včetně nemocných, kteří relabovali po autoSCT. AloSCT s použitím nepříbuzného dárce je považována za vývojovou.

Tabulka č. 2: Návrh indikací k transplantaci krvetvorných buněk u dětí

Dg.	Stav choroby	Allo			Auto	
		Sourozencec	Nepřib. době shodná	Nepřib. neshodná		
AML	CR1 nízké riziko	N	N	N	N	
	CR1 vysoké riziko	S	S	S	N	
	CR2, CR3	S	S	S	I	
	sAML	S	S	S	N	
ALL	nízké riziko CR1	N	N	N	N	
	vysoké riziko CR1	S	S	I	N	
	CR2, CR3	S	S	I	N	
	mimo CR	N	N	N	N	
CML	chronická fáze	S	S	S	N	
	akcelerovaná fáze	S	S	I	N	
	blastická krize	I	I	I	N	
Myeloproliferativní choroby (mimo CML)		I	I	K	N	
MDS	RA/RC	I	I	N	N	
	ostatní	S	S	S	N	
NHL	CR1	N	N	N	I	
	CR2/CR3	S/I	S/I	N	I	
HL	CR1	N	N	N	I/N	
	relaps, CR2	I	K	K	S	
Solidní tumory		K	K	K	I	
Ewingův sarkom		I	N	N	I	
Neuroblastom high risk, relabující		I	K	N	S	
SAA	nově diagnostikovaná relabující/refrakterní	S	N	N	N	
	S	S	S	I	N	
Vrozené poruchy metabolismu, aj.						
mukopolysacharidóza I. typu (Hurler)		S	S	I	N	
adrenoleukodystrofie (COALD)		S	S	I	N	
maligní osteopetroza		S	S	S	N	
ostatní		K	K	K	N	
Primární těžké imunodeficiencie (SCID, WAS, FHL,...)		S	S	S	N	
Vrozené kombinované imunodeficiencie (CID)		I	I	N	N	
Vrozené poruchy krvetvorby/hemoglobinopatie		S	I	N	N	
Autoimunita						
Revmatoidní artritida		N	N	N	I	
SM		N	N	N	I	
SLE		N	N	N	I	

S = standardní indikace; I = individuální indikace; K = klinický protokol; N = není indikována,

CR 1, 2, 3 = kompletní remise 1, 2, 3;

Nehodgkinovské lymfomy (NHL)

Dětsí pacienti s NHL mají velmi dobrou prognózu při léčbě chemoterapií a radioterapií. Při částečné odpovědi na primární

chemoterapii či v případě chemosenzitivního relapsu je indikována autoSCT (Burkitt, DLBCL, ALCL). Nemocné relabující po chemoterapii či po autoSCT lze indikovat k aloSCT (např. ALCL, T/preB LL), je-li dostupný HLA shodný rodinný či nepříbuzenský dárce.

Získaná těžká aplastická anémie (SAA)

AloSCT s HLA identickým sourozencem je standardní indikací u nemocných dětí s SAA. Transplantace je indikována co nejdříve po stanovení diagnózy. Pacienti, u kterých není dostupný HLA identický sourozenec, jsou léčeni kombinací antilymfocytárního globulinu (ALG) a cyklosporinu A (CSA). Medián doby odpovědi po této léčbě je 2-3 měsíce. Definitivní zhodnocení odpovědi na uvedenou imunosupresivní léčbu by proto mělo být provedeno až zhruba po 4 měsících od jejího zahájení, zvláště je-li zvažována následná aloSCT s nepříbuzným dárce. Aplastická anémie vzniklá na podkladě Fanconioho anémie je pak indikací k alogenní transplantaci s redukovanou intenzitou předtransplantační přípravy od shodného rodinného i od jiného nepříbuzného dárce, a to bez předchozí imunosupresivní léčby.

Solidní nádory

Přínos transplantace v léčbě solidních nádorů zůstává obtížně zhodnotitelný. S přihlédnutím k dostupným datům lze pokládat za standardní indikaci autoSCT u neuroblastomu vysokého rizika a individuální indikaci u Ewingova sarkomu. AutoSCT u solidních nádorů mají indikační opodstatnění pouze v rámci klinických protokolů, resp. jako vývojová indikace. Zájem o léčbu některých solidních nádorů v dětském věku aloSCT se zvýšil zavedením RIC transplantací, zvláště po popsání dosažení kompletních remisí u některých nemocných. Některé druhy solidních nádorů, jako např. renální karcinomy či měkkotkáňové sarkomy, se mohou stát možnou transplantační indikací. Rovněž tuto léčbu je však nutné provádět v rámci klinických protokolů a indikaci považovat za vývojovou. Výjimkou je vysoce rizikový či relabující neuroblastom, kde je možno individuálně indikovat aloSCT s použitím shodného sourozence. Alogenní transplantace s použitím haploidentického dárce je indikována individuálně jen v rámci klinického protokolu.

Poruchy imunity

K aloSCT jsou standardně neprodleně indikovány děti s těžkou formou vrozené imunodeficiencie (7). V některých pří-

padech je možno takové pacienty transplantovat i bez použití myeloablativního režimu s použitím RIC či dokonce bez jakékoliv přípravy. Předpokladem úspěchu je mj. především včasné provedení transplantace, proto je klíčová rychlá identifikace možného dárce včetně jakéhokoliv nepříbuzného dárce. Závazná kritéria a indikace k transplantacím aktualizují evropské společnosti (EBMT, ESID).

Vrozené poruchy metabolismu, aj.

K aloSCT jsou standardně neprodleně indikovány děti v dosud dobrém klinickém stavu s mukopolysacharidózou I typu (Hurler), adrenoleukodystrofií (COALD) a maligní osteopetrózou (8). Těžké poškození pacienta nepříznivým průběhem onemocnění či při pozdním stanovení diagnózy je kontraindikací transplantace, neboť jejím očekávaným efektem u metabolických poruch je zástava degenerativních většinou ireverzibilních změn. Proto i v těchto případech je předpokladem úspěchu především včasné provedení transplantace, klíčová je tedy rychlá identifikace možného dárce včetně jakéhokoliv nepříbuzného dárce. Indikace k aloSCT u ostatních onemocnění v této skupině je individuální až vývojová v rámci klinických protokolů.

Vrozené poruchy krvevotvorby (IBMF)

K aloSCT jsou indikovány děti s nepříznivým průběhem (dlouhodobá závislost na častých transfuzích krve) vrozené poruchy krvevotvorby, například Diamondovy-Blackfanovy anémie, vrozené hemoglobinopatie, amegakaryocytární trombocytopenie,...). Indikace k alogenní transplantaci od HLA vhodného dárce (sourozenec, nepříbuzenský) je individuální. Hlavním kritériem je posouzení rizik a výhod transplantace proti podpurné léčbě.

Autoimunní choroby

AutoSCT po vhodně zvolené transplantační přípravě s cílem dosáhnout co největší imunosuprese může být zvažována pro vybrané nemocné, u kterých selhala veškerá v současné době dostupná kombinovaná imunosupresivní léčba (těžká roztroušená skleróza, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes, apod.). Transplantační indikace se pohybuje na rozmezí individuální a vývojové indikace dle případu. Pro ostatní autoimunní choroby lze autoSCT považovat v současnosti za indikaci vývojovou. Stejně tak aloSCT nutno v současnosti považovat u některých nemocných s velice nepříznivou prognózou za indikaci vývojovou.

Literatura :

1. Koza V., Indrák K., Ivašková E. et al.: Indikace k alogenním a autologním transplantacím krve a kostní dřeni. Doporučení Hematologické společnosti ČLS JEP a Onkologické společnosti ČLS JEP. Praktický lékař 1997, 77 (10): 476-481.
2. Schmitz N., Gratwohl A., Goldman J.M.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Bone Marrow Transplant 1996, 17: 471-477.
3. Goldman J.M., Schmitz N., Niethammer D., Gratwohl A.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Bone Marrow Transplant 1998, 21: 1-7.
4. Gratwohl A., Hermans J., Baldomero H. et al.: Indications for haemopoietic precursor cell transplants in Europe. Br J Haematol 1996, 92: 35-43.
5. Urbano-Ispizua A., Schmitz N., de Witte T. et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2002, 29: 639-646.
6. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006, 37: 439-449.
7. Grunebaum E., Mazzolari E., Porta F. et al: Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. JAMA 2006, 295 (5): 508-518.
8. Steward C.G., Jarisch A.: Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. Arch Dis Child 2005, 90 (12): 1259-1263.

Došlo: srpen 2006.
Přijato: říjen 2006.

ÚSKALIA KOMBINOVANEJ RÁDIOCHEMOTERAPIE A BIOTERAPIE MALÍGNÝCH GLIÓMOV

DIFFICULTIES OF COMBINED RADIOCHEMOTHERAPY AND BIOTHERAPY IN MALIGNANT GLIOMAS

JURGA L.¹, MALÝ M.²

¹ONKOLOGICKA KLINIKA FN A TRNAVSKEJ UNIVERZITY V TRNAVE

²REHABILITAČNÁ KLINIKA, SLOVENSKÁ ZDRAVOTNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE

Úvahy o úskaliach kombinovanej liečby nádorov glie
Napriek pokrokom techník neurochirurgie, plánovania a vpravenia dávky rádioterapie (3 D konformálna rádioterapia, intensity modulated radiotherapy - IMRT), novším postupom v chemoterapii, prognóza chorých s primárnymi malígnymi gliómami ostáva zlá. Za posledné 2 dekády sa zaznamenal rast mediánu prežívania len 20 %.

Klinický manažment väčšiny gliových nádorov zahŕňa kontrolu peritumorového edému kortikoidami, kontrolu epileptických záchvatov a pohotovosti k nim antikonvulzívami a maximálnu bezpečnosť chirurgického debulkingu, po ktorom väčšina autorov podporuje použitie frakcionovanej externej RT nielen na target volume, ale na treatment portal volume kvôli invazívnemu a infiltratívne charakteru rastu nádorov glie. Štúdia PIII (EORTC a NCI of Canada) na základe jej výsledkov odporúča konkurentnú rádiochemoterapiu (1). Napriek štatisticky významnému zlepšeniu mediánu prežívania (14,6 vs 12,1 mesiacov) a 2-ročného prežívania (26 vs 10%), je zrejme, že je potrebné ďalej hľadať efektívnejšie postupy. Je to naliehavé, pretože až 80% tumorov s nízkym G-kódom má sklon k vyššej malignite; t.j. vývoj astrocytóm > anaplastický astrocytóm > glioblastóm (2, 7).

Hodnotenie liečebnej odpovede

Liečba mozgových nádorov podnecuje viacero unikátnych výziev. Hemoencefalická bariéra je funkčne variabilná s heterogénnosťou zreteľnou napr. pri zobrazení nukleárnomagnetickou rezonanciou (NMRI); po podaní gadolína, vidno regionálne narušenie blood-brain (B-B), alebo blood-tumor (B-T) barrier.(2).

Väčšinou sa žiaľ, na NMRI zaznamená nádorová infiltračia siahajúca za hranice zosilnenia. Naviac, je ťažké odlíšiť nekrozu tkaniva a aktívny reziduálny nádor; obidve lézie vykazujú zosilnenie po podaní kontrastu.(3).

Preto, použitie tradičných kritérií hodnotenia nádorovej odpovede je problematické.

Tiež, súčasná medikácia, zvlášť podávanie antikonvulzív (-phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) môžu vážne alterovať farmakokinetiku viacerých cytostatík; tieto totiž indukujú hepatálne cytochrómové P450 enzýmy, ktoré významne menia metabolizmus a clearance cytostatík. Viaceré štúdie PI fázy ukázali, že maximálne tolerovaná dáv-

ka irinotekanu po antikolvuzívach indukujúcich hepatálne enzýmy je až 3-krát vyššia (4,5).

Hodnotenie liečebnej odpovede vo svetle poznatkov molekulárnej biológie

Medzi novšie prístupy zobrazenia mozgových nádorov a hodnotenia liečebnej odpovede patrí protónová magneticko-rezonančná spektroskopcia, difúzne zobrazenie a perfúzne zobrazenie. Pomocou magneticko-rezonančnej spektroskopie možno kvantifikovať metabolické zmeny vnútri nádorového tkaniva poskytujúc tak komplementárne informácie k rutinnému anatomickému zobrazeniu. Potenciálne použitie magneticko-rezonančnej spektroskopie teda prispieva k predchirurgickému plánovaniu, monitorovaniu odpovede na liečbu a k odlišeniu progresie ochorenia, kompletnej/parciálnej remisie a nálezu bez zmeny (CR/PR, NC=SD). Medzi hlavné zmeny v spektre high-grade mozgových nádorov patrí elevácia choline/creatine ratio, strata N-acetylaspartátu (NAA) a objavenie sa laktátu(3). Najpresnejšie určenie zmien v pomere cholín/kreatín by sa dosiahlo ak by sa cholín normalizoval voči kreatínu smerom od ipsilaterálneho/normálneho príľahlého mozgu. Limitácie magnetickej-rezonančnej spektroskopie spočívajú v neschopnosti merať špecifické metabolity záujmu, v slabej priestorovej rozlišovacej schopnosti a v technických problémoch spočívajúcich v získaní adekvátneho spektra. Kľúčová je obozretná voľba miesta umiestnenia voxelu, pretože množstvo artefaktov môže degradovať signál a spektrá z centrálnej nekrotickej časti malígných gliómov sú obvykle neinformatívne. Nedávne štúdie naznačovali, že MR spektrá obdržané z mozgového tkaniva príľahlého k tumoru môžu byť užitočné v odlišení primárnych a metastatických nádorov. V primárnych infiltrujúcich nádoroch mozgu v oblasti príľahlej k gadolíniovému zosilneniu je zvýšený pomer cholín/keratín. Typické je, že v metastatických nádoroch s diskretnou hranicou medzi tumorom a mozgovým tkanivom zvýšený cholín v oblasti mozgu príľahlej k nádoru nevidno. Difúzna tenzorová analýza ukázala, že v primárnych nádoroch je znížená difúzia v oblasti hyperintenzívneho T2 signálu príľahlého ku kontrastom posilnenej masy, azda v dôsledku infiltratívne rastúceho nádoru, v porovnaní s difúziou vo vazogénnom edéme obklopujúcom mozgovú metastázu.

Kľúčovú nádorovú vaskularizáciu možno merať dynamicou MRI technikou. Nádorová vaskularizácia je charakteristická zvýšením počtu a permeability kapilár. Vyšší počet ciev v tumore vedie v porovnaní s normálnym mozgom, k zvýšeniu relatívneho cerebrálneho krvného objemu (relatívne cerebrál blood volume-rCBV), ktorý možno merať dynamicou MRI technikou. Permeabilitu možno stanoviť mierou a stupňom enhancementu po podaní kontrastného agens pre zobrazovanie. rCBV koreluje s G-kódom a prežívaním pacientov (3,7). Tieto techniky naznačujú nástup novej éry neurozobrazovania.

Princípy liečby malígnych gliómov

Gliómy cerebrálnych hemisfér dospelých sú na rozdiel od iných nádorových ochorení zaujímavé tým, že tu možno pozorovať unikátnu koreláciu medzi histopatologickými charakteristikami, zobrazovacími rysmi a klinickým chovaním.

Pri difúznom fibrilárnom astrocytóme je prítomná mierna expanzia postihnutej časti mozgu bez abnormálneho zosilnenia gadolínium, alebo významného okolitého vazogénneho edému. Histologické vyšetrenie ukáže mierny vzostup celularity bez významnej angiogenézy.

Pri anaplastickom astrocytóme je dokaz nodulárneho zosilnenia gadolínium odrážajúc prítomnosť novotvorených krvných ciev s abnormálnou B-B bariérou. Prítomná je stredná expanzia postihnutej oblasti mozgu s/bez dôkazu signifikantného okolitého vazogénneho edému.

Pri glioblastóme možno pozorovať výrazný mass effect a heterogénne zosilnenie s centrálnou nezosilnenou oblasťou korelujúcou s miestom nekrózy. Extenzívna okolitá hyperintenzita relaxačnej doby T2 ukazuje na prítomnosť vazogénneho edému a infiltrujúceho nádoru.

Dôležité je, že difúzny astrocytóm je diseminovaný v mozgu už v čase stanovenia diagnózy; v tomto prípade nie vždy je prítomná dobrá korelácia s výsledkami zobrazovacích metód. Z toho vyplýva nutnosť neodkladného nasadenia intenzívnej liečby, ktorá odďaľuje čas k lokálnej recidíve/progresii a súčasne zlepšuje celkové prežívanie.

Low-grade gliómy cerebrálnych hemisfér rastú pomaly behom niekoľkých rokov. Pri oligodendroglióme nízkej malignity rastie diameter o 4 mm/rok (8). Odhaduje sa, že á low-grade gliómov dlhodobo postupne zväčšuje svoju veľkosť >objavujú sa ložiská abnormálneho zosilnenia gadolínium; >svedčí to o rýchlom raste nádoru — > vznik sekundárnych glioblastómov. Približne 1/5 glioblastómov pochádza z low-grade lézií kde došlo k inaktivácii supresorového génu p53, pričom býva prítomná expresia receptora epidermálneho rastového faktoru (EGFR).

Ostatných 4/5 chorých nemá dlhú neurologickú anamnézu, tzn., že ide o primárne de novo glioblastómy. Genetické štúdie ukazujú, že tieto dve cesty formácie glioblastómov sú unikátne. Sekundárny glioblastóm má inaktiváciu p53 a normálny status EGFR, kým primárne glioblastómy nevykazujú abnormalitu p53, majú však overexpresiu EGFR.

Pre hodnotenie odpovede gliómov na RT a/alebo CT, osobitne v klinických triáloch, je potrebné použiť metódy rozhodovacích postupov (validita zobrazenia). V PI fáze ako end-point sa sleduje toxicita, v PII fáze rádiograficky overená response rate ako end-point, v PIII fáze ako end-point sa bude hodnotiť celkové prežívanie chorých. Štandardné kritéria definovania odovede CR, PR, NC=SD, PD sú zriedkavo použiteľné; CR a PR sú totiž vzácne. Z toho vyplýva, že ostáva hodnotiť progression-free survival (PFS) v 6-12 mesačných intervaloch ako primárny endpoint v triáloch fázy PII.

Gliómy cerebrálnych hemisfér dospelých sú na rozdiel od iných nádorových ochorení zaujímavé tým, že tu možno

pozorovať unikátnu koreláciu medzi histopatologickými charakteristikami, zobrazovacími rysmi a klinickým chovaním.

Pestrý glioblastóm je najčastejší z nádorov glie, žiaľ za posledných 30 rokov sa celkové prežívanie chorých zmenilo málo. Ťažiskovou liečbou je chirurgická exeréza a RT, i keď vzhľadom k spôsobu rastu je chirurgicky inkurabilný. Chirurgická liečba však napriek tomu znamená pre pacienta benefit, pretože dochádza k ústupu intrakraniálnej hypertenzie, následne k redukcii potreby kortikoidov a vďaka debulkingu k zmenšeniu nádorového bremena a k odstráneniu hypoxického centra (core) nádora, ktorý je vzhľadom k jeho hypoxii rezistentný na RT a neodstupný pre cytostatiká. Pri zobrazovacích metódach (CT, NMRI) sa zobrazí centrálna nekrotická oblasť obkolesená hrubým okrajom kontrastného enhancementu, rozsiahlym edémom a mass efektom. Bežne sa aplikuje 50 - 60 Gy na celý mozog, resp. 45 Gy na celý mozog + boost 15 Gy. K určitému zlepšeniu výsledkov RT prispieva alterovaná frakcionácia a podávanie rádiosenzibilizátorov.

Blood - brain barrier obmedzuje vstup neliposolubilných cytostatík do mozgu, navyac sa prejavuje efekt hepatálneho cytochrómu P450 enzýmu indukovaného antikonvulziami, čo môže významne ovplyvniť farmakokinetiku a farmakodynamiku cytostatík.

Anaplastický astrocytóm tvorí 8,2% všetkých gliómov a je charakterizovaný veľkou nádorovou heterogenitou. Určitý liečebný zisk predstavuje chirurgická exeréza a RT, ev. chemoterapia (CT) založená na derivátoch nitrózoarey, resp. monochemoterapia temozolomidom.

Oligodendroglióm sú charakterizované typickým genetickým profilom spočívajúcim v strate krátkeho ramienka chromozómu 1(1p) a dlhého ramienka 19 (19q); ide o klinickú entitu charakterizovanú dobrou odpoveďou chemoterapiu a lepšou prognózou. Prediktívna hodnota týchto genetických zmien je vyššia než hodnota charakteristického histopatologického vyšetrenia (nález okrúhlych až oválnych buniek s okrúhlym jadrom a „bland“ chromatínom dávajúc obraz „fried eggs“ s perinukleárnym „halo“). Ťažiskovou liečbou je extenzívna chirurgická exeréza a RT (low grade 50 - 55 Gy, high grade 60 - 65 Gy) pri dennej frakcii 1,8 Gy. V I. línii chemoterapie sa uplatňuje režim PCV (prokarbazín+CCNU+vinkristín), v II. línii opäť temozolomid.

Miesto molekulárno - targetovanej liečby v rámci multimodálneho prístupu k manažmentu nádorov glie

Kladné výsledky liečby chronickej lymfatickej leukémie a gastrointestinálneho strómálneho nádoru imatinibom viedli k nereálnemu entuziazmu pri pokusoch s jeho aplikáciou u viacerých zhubných nádorov, včítane neoplaziem glie. Oprávnenosť selektívneho pôsobenia na špecifické molekulárne ciele a na cesty prenosu signálu podporovala skutočnosť, že prostriedky molekulárno-targetovanej liečby majú nízku molekulovú hmotnosť, teda prechádzajú cez hemoencefalickú membránu (9). Väčšina štúdia ukázala overexpresiu receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR, často s jeho vIII mutáciou) u viac než 40% glioblastómov(10). Je tu tiež vysoká miera mutácie, alebo inaktivácie PTEN génu, čo vedie k nekontrolovanej aktivite AKT pathway. Prominentnú úlohu angiogenézy v biológii gliových nádorov dokumentuje vysoká aktivita VEGF pathway(11).

Nedávny objav prediktívnej hodnoty molekulárnych zmien u anaplastického oligodendrogliómu (strata allely 1p a 19q) viedol rozšíreniu tradičnej definície molekulárne targetovanej liečby o stanovovanie špecifických molekulových profilov (genetických polymorfizmov) dovoľujúcich poskytovať prognostické informácie a predpovedať pravdepodo-

dobnosť nádorovej odpovede a toxicity protinádorovej terapie u individuálneho chorého (12). Nedávne štúdie naznačujú, že stav expície alebo metylácie oblasti promotórového DNA reparačného génu (MGMT) môžu predpovedať mieru odpovede glioblastómu na určité cytostatiká. Pacienti s nádorom s nízkou aktivitou 06 - alkyl guanín DNA alkyltransferázy (proteínový produkt MGMT génu) vykazovali lepšiu odpoveď na deriváty nitrózoarey (13). Podobné výsledky sa pozorovali pri derivátoch karbamidu a pri temozolomide, keď metylácia promotórovej oblasti MGMT génu sa javila ako determinant génovej expície. (14). Abnormality predisponujú k génovej nestabilite a tým k rádio- a chemorezistencii. Z dobre známych aberantne aktivovaných cell signaling pathways u malígneho gliómu ide o mitogen - activated protein kinase (MAPK) a fosfatidylinositol 3-kinase pathways. Aktivácia týchto ciest môže byť spustená cestou mnohopočetných GFR-tyrosine kináz abnormálne aktivovaných autokrinnými a parakrinnými faktormi. Prvá generácia triálov s molekulárne - targetovanou liečbou sa realizovala cestou monoterapie; išlo o inhibítory EGFR (erlotinib, gefetinib), PDGFR (imatinib, PTK 787), molekulárny cieľ rapamycínu (tensirolimus, sirolimus), farnesytransferázy (tipifarnib), VEGFR (PTK7 787). Možno konštatovať, že ich tolerancia bola dobrá, avšak účinnosť bola minimálna. Preto dnes sme svedkami o kombinovaný prístup s použitím viacerých molekulárne - targetovaných agens a cytostatík (11, 15).

I v prípade molekulárne - targetovanej liečby malígneho gliómu sa potvrdilo, že povaha väčšiny nádorov je príliš zložitá, aby mohli byť liečené jedinou „zbraňou“ prostriedkom. Molekulové abnormality prispievajúce k fenotypu malígneho gliómu sú početné a komplexné. Abnormality TP53 predisponujú bunky k vystupňovanej genetickej nestabilite a tým k rádio-chemorezistencii. Abnormality pRB pathway a p15 INK4B uvoľňujú brzdy bunkovej proliferácie a dochádza k dysregulovanému bunkovému rastu. Významná je rezistencia k apoptóze, sprevádzaná vystupňovanou invazivitou a proliferujúcou angiogenezou; ide o dôležité fenotypické charakteristiky nádoru (16). U malígneho gliómu sú známe a dobre preštudované aberantne aktivované cell signaling pathways (mitogen - activated protein kinase - MAPK + fosfatidyl inositol 3 - kinase - PI3K). K aktivácii týchto ciest dochádza prostredníctvom početných rastových faktorov s ich receptormi (GFR-tyrosine kinases - EGFR, IGF-1, VEGFR, FGFR, PDGFR); sú abnormálne aktivované autokrinnými a parakrinnými faktormi (16, 17).

Ako definujeme úspech?

Po RT ako ťažiskovej liečebnej modalite pri malígneho gliómu sa pri histopatologickom vyšetrení ukázalo, že enhancing mass je prevažne nekrotické tkanivo ako výsledok odpovede na liečbu. Použitie klasických kritérií odpovede diktované tradičnými end-pointami (RECIST - Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors) môže byť problematické. Užitočným kritériom bezprostrednej liečebnej odpovede pri mozgových nádoroch je absencia progresie. Klasické miery účinnosti sa sústreďujú na klinický benefit (response rate, predĺženie prežívania). V prípade modulátorov prenosu signálu je dôležité odlišovať klinickú s biologickú účinnosť. Sériové zobrazovacie metódy často nekorelujú s benefitom v prežívaní chorých a preto sa v týchto prípadoch musíme vrátiť ku konvenčným kritériám hodnotenia redukcie nádoru (najdlhší diameter x diameter kolmy naň). Často sme potom odkázaní na použitie alternatívnych end-pointov (6-mesačný progression-free survival).

Novou výzvou je hodnotenie účinnosti molekulárne - targetovanej liečby, ktorá ako monoterapia zlyhala. Na rozhraní fázy II a III. sú klinické triály s použitím viacerých molekulárne targetovaných agens v kombinácii s tradičnými cytostatikami. Problémom klinických triálov pri nádoroch glie je ich nízka incidencia, nízka miera zaradenia do triálov kvôli nespĺneniu kritérií vhodnosti; je tu teda značná časová náročnosť.

Nevyhnutná je preto inovácia designu klinických triálov pri malígneho gliómu (factorial design/adoptive allocation strategy/Bayes's approach). Tieto postupy vystačia s ďaleko menšími súbormi než sekvenčné štúdie fázy II.

Záver

Napriek pokrokom v neurochirurgii, rádioterapii, novším postupom v chemoterapii a zavedeniu molekulárne - targetovanej liečby ostáva prognóza nádorov glie zlá. V zobrazovacej diagnostike nádorov glie, predovšetkým však pri hodnotení liečebnej odpovede sa študujú novšie postupy (protónová magneticko - rezonančná spektroskopía, dynamická MRI technika, relative cerebrál blood volume - rCBV); tieto metódy predstavujú novú éru neurozobrazovania.

Histopatologická diagnostika neadekvátne predpovedá odpoveď na liečbu. rozvíja sa preto úsilie stratifikovať chorých na základe stanovenia špecifických molekulových profilov, molekulových alterácií. Detekcia týchto genetických polymorfizmov dovoľuje predikciu liečebnej odpovede, toxicity terapie a odhad prognózy.

Vzhľadom k nízkej incidencii nádorov glie je žiadúci novší design klinických štúdií (factorial design, Bayesian probability, adaptive allocation strategy).

Liečba malígneho gliómu konvenčnou chemoterapiou je sklamaním. To isté platí pre monoterapiu pomocou molekulárne - targetovaných agens. Perspektívna je kombinácia viacerých molekulárne - targetovaných agens a konvenčnej cytostatickej liečby.

Targetované agens však žiaľ nespĺnili očakávané prísľuby Domnievam sa, že výsledky boli zvrzreňované príliš skoro, pretože ich klinický benefit je nateraz malý, kým finančné bremeno je značné.

LITERATÚRA

1. Stupp R., Mason WP, van den Bent et al: Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Conclusive results of randomised phase III trial by the EORTC Brain and RT groups and NCIC Clinical Trial Group. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. 23:1,2004 (abstr.2)
2. Lesniak MS, Langer R, Brem H: Drug delivery to tumors of the central nervous system. Curr.Neurol.Neurosci. Rep.1:21 0-216,2000.
3. Forsyth PA, PetrovE, Mahallati H et al: Prospective study of postoperative

magnetic resonance imaging in patients with malignant glioma. J. Clin. Oncol. 15:2076-2081, 1997

4. Gilbert MR: Molecularly targeted therapy for malignant gliomas: An introduction. s.155-160 In: Perry MC: 2005 American Society of Clinical Oncology. Educational Book, Alexandria VA, 975 s. 41st Annual Meeting, May 13-17, 2005, Orlando, FL
5. Gilbert MR, Supko JG, Batchelor T. et al: Phase I clinical trial and pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. Clin. Cancer Res. 9:2940-2949, 2203

6. Prados MD, Scott CB, Rotman M et al: Influence of bromdoeoxyuridine radiosensitization on malignant glioma patient survival: A retrospective comparison of survival data from the Northern California Oncology Group, NCOG and Radiation Therapy Oncology Group Trials (RTOG) for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , 40:653-659, 2004
7. Vertosick FT, Selker, RG, Arena VC, : Survival of patients with well differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 28:496-501,1991
8. Mandonnet E., Delattre JY, Tanguy ML et al: Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann. Neurol.* 53:524-528,2003
9. Tremont-Lukats IW, Gilbert MR: Advances in molecular therapies in patients with brain tumor. *Cancer Control* 10: 125-137, 2003.
10. Chakravarti A, Dicker A, Mehta, M.: The contribution of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway to radioresistance in human gliomas: A review of preclinical and correlative clinical data. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys.* 58:927-931, 2004
11. Mischel PS, Nelson SF, Cloughesy TF: Molecular analysis of glioblastoma: pathway profiling and its implications for patient therapy. *Cancer Biol. Ther.* 2:242-247,2003
12. Bauman GS, Ino Y, Ueki K et al: Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 48:825-830,2002
13. Jaeckle KA, Eyre H, Townsend JJ et al: Correlation of tumor 06 methylquanine -DNA methyltransferase levels with survival of malignant astrocytoma patients treated with bischloroethylnitrosourea: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 16: 3310-3315,1998
14. Hegi M, Discrens, AC, Godard S, et al: Clinical trial substantiates the predictive value of 0-6-methylquanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin. Cancer Res.* 10:1871-1874,2004
15. Rich JN, Reardon DA, Perry T, et al: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 22:133-142,2004
16. Rich JN, Brigner, DD: Development of novel targeted therapies in the treatment of malignant glioma. *Nature Rev. Drug Disc.* :430-446,2004
17. Druker BJ: Perspectives on the development of a molecularly targeted agent. *Cancer Cell* 1: 31-36,2002

Došlo: 17. 7. 2006
Přijato: 15. 9. 2006

Nemáme vzdělání, ale nekouříme!

ČESKÝ ÚSTAV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

síla přirozené inteligence

PSI ČESKÝCH ONKOLOGŮ VARUJÍ: KOUŘENÍ ZPŮSOBUJE RAKOVINU

ESTRO 25, LIPSKO, 8.-12. 10. 2006

ŠLAMPA P., NOVOTNÝ T.

Odd. radiační onkologie,

Masarykův onkologický ústav Brno

Za krásného slunečního počasí se ve dnech 8.-12. 10. 2006 uskutečnila v novém veletržním areálu v Lipsku pravidelná konference evropské radioterapeutické společnosti ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), která sdružuje asi 7 000 členů především z Evropy. Konference přinesla řadu nových poznatků v radiační onkologii a upřesnila některé sporné odborné otázky tohoto oboru. Vybraná problematika je uvedena dále v textu.

Karcinom prsu

Jedna z diskutovaných otázek bylo, zda cílené ozáření lůžka tumoru po parciální mastektomii po předchozím ozáření celé mammy dávkou 50 Gy, tzv. boost, statisticky přináší zlepšení léčebných výsledků (i při zvýšení dávky na 26 Gy). V rámci ranní edukační přednášky zznělo, že je popisováno pouze 3% zvýšení lokální kontroly po aplikaci záření cíleně na oblast lůžka tumoru. Pro ozařování uzlinové oblasti při art. mamm. int. se doporučuje přidat třetí přímé pole brzděného záření při standardní tangenciální technice dvou protilehlých polí.

Dříve publikované tři práce tvrdící zvýšení rezistence nádorových buněk (blok buněčného cyklu v časně G1 fázi), snížení kosmetického efektu a zvýšení rizika fibrózy plic při současné aplikaci tamoxifenu a radioterapie byly provedeny pouze retrospektivně na souborech pacientek ozařovaných různými přístroji a technikami. Jiné práce tyto závěry nepotvrdily. Na toto téma probíhá několik prospektivních randomizovaných studií.

V případě kombinace adjuvantní radioterapie a aplikace chemoterapie kombinací CMF (cyklofosfamid, 5-fluorouracil, metotrexát) není prokázán zlepšený léčebný efekt proti skupině pacientek léčených pouze radioterapií. Kombinace radioterapie s Herceptinem je vyhrazena studiím. Cena radioterapie u karcinomu prsu se pohybuje ve vyspělých zemích kolem 2 700 euro, pětiletá léčba tamoxifenem 1220 euro a pětiletá léčba inhibitory aromatázy kolem 8 150 euro.

Dánská rozsáhlá studie prognostických faktorů (981 pac., medián sledování 17 let) prokazuje prognosticky příznivá kritéria - méně než 3 pozitivní uzliny, nádor menší než 2 cm, stupeň diferenciaci G1, pozitivní estrogenové a progesteronové receptory a HER2-. Signifikantně zhoršení statistických výsledků znamená nádor v průměru nad 5 cm, metastatické postižení více než 3 uzlin, histologický stupeň vyžrávání G3.

V případě aplikace intersticiální brachyterapie je vhodné před zavedením vodičů-aplikátorů vyzkoušet směr zavedení pomocí RTG simulátoru a se zakreslením na kůži i s předpokládaným obrysem cílového objemu. Plánovací cílový objem (PTV) u intersticiální techniky by měl být 5 mm od povrchu kůže, mimo pectorální svaly a mimo hrudní stěnu. Celý blok přednášek byl věnován problematice akcelerované parciální brachyradioterapie na oblast lůžka tumoru - APBI (GEC-ESTRO studie, fáze III: 7x4,3 Gy, 8x4,0 Gy, 50 Gy PDR, vše v délce ozařování 1 týden; bez aplikace zevního záření na objem celé mammy po dobu pěti týdnů). EORTC doporučuje lem u APBI v případě histologicky negativních okrajů 15 mm, u pozitivních 30 mm. GEC-ESTRO doporučuje jednotný lem 20 mm.

Karcinom prostaty

Určení léčebné strategie, zvl. radioterapie, je standardně založeno na zhodnocení rizikových faktorů a zařazení do rizikových skupin podle stadia TNM, Gleason score, iniciační hodnoty PSA. Kurativní radioterapii lze indikovat u lokalizovaných stadií T1b-c, T2 a T3. Role ozáření celé pánve je kontroverzní, nicméně několik studií prokázalo léčebný benefit u lokálně pokročilých stadií. Diskutována byla i délka hormonální terapie v kombinaci se zářením, obvykle se doporučuje u stadií T3-4 N0 M0 podávat hormonoterapii neoadjuvantně 2 měs. před zářením a 2-3 roky po ukončení radioterapie. Nicméně existuje možnost i aplikace tzv. „krátké“ androgenní suprese v délce jen 6 měs. po ukončení radioterapie. U karcinomu T1b-T2 neoadjuvantní hormonální terapie nezlepšuje léčebné výsledky. Kombinovaná hormonoterapie přináší zlepšení léčebných výsledků u pacientů s karcinomem GS>6. V případě průkazu pozitivních uzlin se pokládá za standard hormonální terapie, ne kombinace hormonoterapie a radioterapie. Standardní dávkou u karcinomu středního rizika je 78 Gy (5x2,0 Gy/týden). Jedna z přednášek doporučovala v případě indikace pooperační radioterapie dávku 60 Gy a v případě recidivy 70 Gy; další sdělení popisuje při zvyšující se hodnotě PSA po radikální prostatektomii za dostatečnou dávku 64 Gy. Zatím nezodpovězenou otázkou je vhodnost aplikace akcelerované radioterapie 5x2,7 Gy/týdně, celkově 70,2 Gy; na toto téma probíhá randomizovaná studie srovnávající léčebné a vedlejší účinky se standardní frakcionací 5x2,0 Gy.

Riziko impotence po radikálním chirurgickém zákroku je 75-100% a inkontinence je popisována v 5-50%, po kurativní radioterapii se udává riziko impotence 20-40%. Zvýšení dávky záření z 70 na 80 Gy přináší v 10-11% zlepšení pětiletého přežívání, ale také o 10-15% zvýšení chronických gastrointestinálních a urologických komplikací, a v 19-24% zvýšení rizika erektilní dysfunkce. Pro léčbu permanentní brachyterapií jsou indikováni pacienti s cT1-2a, PSA<10, GS<7 a objemem prostaty do 50 ccm. V USA se pro tento způsob léčby objevují nové izotopy - Ytterbium-169, Am-241 a Cs-131. Permanentní implantace dosahuje v 51-98% biochemické kontroly.

Bronchogenní karcinom

U nemalobuněčného bronchogenního karcinomu se za optimální frakcionační režim považuje 2,15 Gy 5x týdně (celkově 75,25 Gy), vyšší frakce se spíše nedoporučují (tzv. akcelerace). V případě určování cílových objemů při konformní radioterapii se dává přednost IF radioterapii na oblast postižení před extenzivními EF objemy podle anatomických oblastí (u IF techniky se objem tumoru GTV určuje rozsahem nádoru před zahájením chemoterapie; plánovací cílový objem PTV je pak s lemem 10-20 mm a kolem uzlin 10 mm) a doporučuje se dávkou 68-74 Gy (u EF radioterapie 60-64 Gy). Při EF technice se popisuje asi 10% zvýšení rizika vzniku postradiační pneumonitidy (26%) proti technikám IF.

Karcinom konečnicku

Byla potvrzena standardní neoadjuvantní aplikace konkomitantní chemoradioterapie s 5-fluorouracilem či capecitabinem. Kombinovanou léčbou se dosahuje v 8-16% patologické celkové remise pCR ve studiích fáze III (ve fázi II v 10-30%). Kombinace s oxaliplatinou sice zvýší počet pCR, ale také významně zvýší riziko toxicity léčby. Základem léčby je radikální chirurgický výkon, v případě histologicky pozitivních okrajů rese-

kátu nemůže radioterapie neradikální výkon vykompenzovat. Celý jeden blok byl vyhrazen diskusi o problematice neoadjuvantní akcelerované radioterapie (5x5,0 Gy, 1 týden) a protražované v 25-28 frakcích (5-6 týdnů). Podle Gundersona z Mayo Clinic lze obě metody považovat za standardní možnosti léčby, nicméně protražovaná léčba v pěti týdnech je standardně více využívána především pro efekt downstagingu - zmenšení objemu tumoru. Glimelius ze Švédska seznámil posluchače s novou Stockholmskou studií - jedno rameno tvoří pacienti předoperačně ozařovaní 5x5 Gy s ihned následujícím chirurgickým zákrokem, druhé rameno jsou pacienti ozařeni 5x5 Gy s odloženým chirurgickým zákrokem (6 týdnů) a třetí rameno tvoří nemocní s protražovanou frakcionací 25x2,0 Gy. Výsledky této studie by mohly znamenat určité objasnění otázky, která frakcionace ve vztahu k radikálnímu chirurgickému výkonu je optimální.

Karcinomy hlavy a krku

V léčbě časných stádií chybí randomizované studie srovnávající efekt kurativní radioterapie a radikálního chirurgického zákroku. Pro kurativní radioterapii jsou nejvíce vhodné malé exofytické a slizniční tumory. Pro kurativní radioterapii v oblasti laryngu je dosaženo v 65-70% zachování hlasové funkce. Standardní konkomitantní chemoradioterapii je kombinace s cisplatinou (1x za 3 týdny), event. s přidáním 5-fluorouracilu do kombinace s cisplatinou. Akcelerovaná a hyperfrakcionovaná radioterapie a zvl. chemoradioterapie významně zvyšuje riziko mukositivity. Není vhodná akcelerovaná radioterapie vyšší dávkou než 2x denně 1,6 Gy. Konkomitantní aplikace cetuximabu s radioterapií zvyšuje riziko vedl. účinků (akné, rush a systémové vedlejší účinky), předpokládá se však zvýšení lokální kontroly. K zhodnocení léčebného efektu IMRT techniky zatím chybí výsledky randomizovaných studií.

Gynekologické nádory

Určení hranic cílových objemů za využití MR vyšetření neznamená přesnější stanovení plánovacího cílového objemu proti plánování radioterapie při použití CT vyšetření. Vídeňské pracoviště potvrdilo stabilitu polohy zavedeného uterovaginálního aplikátoru při dvou aplikacích následujících den po sobě (pracoviště aplikuje celkem 4x7,0 Gy v kombinaci se zevní konformní radioterapií).

Protonová terapie

Prof. Brada ve své souhrnné přednášce negativně hodnotil nejen cenu léčby („užitečnost metodiky je podporováno komerčními zájmy“), ale také nepřesvědčivě lepší léčebné výsledky proti vysoce konformním technikám radioterapie využívající brzdné svazky. Zatím je prokázán jediný benefit vůči konformní radioterapii brzdným zářením - v léčbě okulárního melanomu. I v léčbě radierezistentních chondrosarkomů, chordomů a nádorů baze lební jsou výsledky protonové a stereotaktické radioterapie brzdnými svazky obdobné. Zvýšení léčebného efektu není prokázán ani v léčbě karcinomu prostaty.

Přednášky z pracovišť využívající protonovou či hadronovou terapii naopak poukazyvaly na cílenější ozáření s nižší zátěží okolních zdravých tkání, snížení integrální dávky a tím snížení rizika vzniku duplicitních nádorů po léčbě, zvl. u dětí (riziko duplicitních malignit se udává v 12-20%). Jedna z ekonomických úvah bylo srovnání s IMRT technikou - protonová terapie je 4x dražší (Švýcarsko). Pařížská skupina uvedla

ve svém sdělení cenu protonového přístroje - 60 mil. euro a cenu jedné frakce v ceně 1000 euro (kurativní dávka tedy 30-40 000 euro).

IAEA audity, stereotaktická radioterapie, IGRT a různé
Externí audity organizací IAEA proběhly na celkem 10 pracovištích, hodnoceno bylo nakonec 7 pracovišť, dvě získaly přímo statut centra kompetencí, dalších 5 dosáhlo časově omezeného uznání tzv. licence B s nutným splnění doporučených podmínek (také MOÚ).

Ve více sdělení byly popisovány techniky a výsledky stereotaktické extrakraniální radioterapie (SBRT). Byla prezentována především její účinnost v léčbě malých plicních ložisek (zvl. NSCLC) a jaterních metastáz. Výhledově se předpokládá širší využití této metody radioterapie v klinické praxi.

Rada přednášek i posterů popisovaly přednosti IGRT techniky radioterapie (obrazem řízené radioterapie, Image-Guided Radiation Therapy) využívající 3D kontrolu polohy těla a cílového objemu během vlastní radioterapie. Kombinace IGRT techniky s metodou řízeného dýchání (active breathing control) znamená kontrolu cílového objemu i během vlastního záření; hovoří se o tzv. 4D technice. Popisované metody radioterapie umožňují zmenšit plánovací cílový objem (PTV) a tím snížit riziko poškození okolních tkání a orgánů. Její využití je nejen v léčbě plicních a jaterních ložisek, ale i při ozařování v oblasti pánve.

V problematice dětské radioterapie mj. nebyl prokázán léčebný efekt hyperfrakcionované radioterapie proti standardní frakcionaci u nádorů mozkového kmene. Jedna z prací ve formě posteru uváděla efektivitu nízkodávkované radioterapie u „diabetické nohy“. Futuristickým sdělením bylo teoretické využití tzv. Biology Guided Radiation Therapy; při této metodě je léčba zářením přísně individualizována podle biologických vlastností daného nádoru (monitorování odpovědi tumoru na záření a toxicitu léčby na základě molekulárních profilů).

Přístroje

Na výstavě firem byly prezentovány přístroje zabývající se celotělovou stereotaktickou radioterapií - Tomoterapy, CyberKnife, TrakKnife aj. Více firem nabízela s tím související celotělovou fixaci a metodu radioterapie s řízeným dýcháním. V rámci výstavy byly vystavovány také nové verze fixačních pomůcek pro konformní radioterapii. V oblasti RTG terapie je novinkou novodobá „Buckyho lampa“ s napětím 10kV (Gulmay). V rámci přednášek byl prezentován prototyp vícelamelového kolimátoru pro elektronové svazky (fa Varian). Fa Siemens vyvinula pro své přístroje také mikrovícélamelový kolimátor pro stereotaktickou radioterapii.

Závěr

Na kongresu bylo prezentováno celkem 8 posterů z českých pracovišť (Praha-Motol 2x, Liberec, MOÚ, Hradec Králové 2x, Nový Jičín, Praha-Bulovka), dva členové SROBF (dr. Stankušová a doc. Petera) moderovali bloky přednášek o gynekologických, resp. bronchogenních nádorech. Přednášky byly hojně navštěvovány už od rána (teaching lectures) a na rozdíl od jiných onkologických akcí byly stánky vystavujících firem navštěvovány spíše o přestávkách mezi jednotlivými bloky. Organizačně byl zcela podceňen společenský večer a řada i zahraničních účastníků stále vzpomínala vynikající organizaci ESTRO 21 v po povodňové Praze v r. 2002. Další ESTRO konference se koná za dva roky Göteborgu.

POKYNY PRO AUTORY ČASOPISU „KLINICKÁ ONKOLOGIE“

„Klinická Onkologie“ (The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies) je časopis vycházející šestkrát ročně, zaměřený na všechny aspekty onkologie.

Časopis je vydáván *Českou lékařskou společností J.E.Purkyně*. Časopis je indexován v *Excerpta Medica* a je dostupný na *siti jako součást html stránek České a Slovenské onkologické společnosti*.

Pokyny jsou v souladu s požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech a s ČSN ISO 690 z r. 1996. Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází *recenzním řízením*. Pro přijetí manuskriptu k publikaci redakční pravidla vyžaduje pozitivní hodnocení dvou hodnotících expertů v dané problematice. V případě jednoho pozitivního a negativního hodnocení může být pro přijetí článku rozhodující hodnocení třetího experta nebo přímé rozhodnutí výkonné redakční rady.

Časopis „Klinická Onkologie“ přijímá k publikaci originální práce zabývající se klinickou, laboratorní a experimentální onkologií a hematookologií. K publikaci doporučujeme také články přehledné, kasuistiky, zprávy z kongresů, recenze knih a korespondenci. Všechny články by měly být původní a obsahovat jinde nepublikované skutečnosti. Podmíněně lze publikovat poznatky, které jsou v tisku v jiném časopise nebo byly publikovány v nerecenzované formě (například abstrakta) články k publikaci jsou vybírány výkonnou redakční radou jednou měsíčně.

Přijímány jsou články v češtině, slovenštině a v angličtině. U všech článků v češtině a slovenštině musí být připojena anglická verze názvu, souhrnu a klíčových slov. Doporučujeme, aby přehledné články byly psány v češtině/slovenštině a původní práce zásadnějšího významu aby byly v angličtině. Redakce je schopna zajistit překlad názvu a souhrnu do češtiny pro zahraniční autory.

Příspěvky zasílejte v elektronické formě na emailovou adresu redakce. Po obdržení příspěvku budete emailem informováno o jejím obdržení, pokud toho potvrzení neobdržíte do 3-4 dnů, pravděpodobně došlo k technické chybě, v tom případě, prosím zašlete zprávu znovu. Akceptujeme formáty RTF, a MS Word, a, (text a tabulky). Prosíme nepoužívat MS Excel pro tvorbu tabulek.

Grafy, obrázky a fotografie musí mít profesionální úroveň. Mohou být publikovány i barevné fotografie. Grafiku zasílejte jako samostatné soubory s rozlišením minimálně 200x400pixel (akceptujeme všechny běžné bitmapové formáty a formát PDF, pro rozsah je nejvhodnější dát přednost formátu jpg, s malou kompresí nebo formátu PDF). Prosíme netvořit obrázky, grafy a tabulky v MS PowerPoint.

Každá ilustrace by měla mít název a detailnější popis, nejlépe formou samostatného seznamu nazvaného „Názvy a popis ilustrací“.

Zasíláte-li příspěvek ve formátech Microsoft, důrazně doporučujeme příspěvek také zkonvertovat do formátu PDF a zaslat, jedine tímto způsobem lze zaručit, že všichni recenzenti uvidí příspěvek tak, jak byl zamýšlen. Do tohoto souboru lze zakomponovat i grafy a obrázky, tak jak si jejich umístění představujete při tisku.

Úpravy jednotlivých typů článků.

Přehled

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

Původní práce

- * krátký výstižný název práce/přeložený do angličtiny
- * příjmení, zkratka jména autora/ů,
- * úřední název pracoviště autora/ů
- * 2x členený souhrn v češtině/slovenštině a angličtině o maximálním rozsahu 200 slov v této struktuře:
 - *východiska / Backgrounds*
 - *typ studie a soubor / Design and Subjects*
 - *metody a výsledky / Methods and Results*
 - *závěry / Conclusions*
- * klíčová slova, v češtině/slovenštině a v angličtině

Vlastní text :

- * úvod,
- * materiál (nebo soubor nemocných) a metody
- * výsledky
- * diskuse
- * závěr
- * poděkování spolupracovníkům, poděkování sponzorům, nebo uvedení výzkumného projektu
- * literatura
- * tabulky, obrázky a grafy.

Kasuistika a dopisy redakci

Jako publikace může být zařazena kasuistika, která nebyla dříve v literatuře popsána, podobně dopisy redakci. Manuskript by neměl být rozsáhlejší než doporučeno: 5 stránek pro text kasuistiky, 3 pro dopis redakci, 100 slov pro abstrakt (není vyžadován u dopisu); nejvíce 10 citací Sdělení Kratší sdělení, zabývající se tématy předchozích článků nebo nastiňující nové otázky.

Zprávy ze sjezdů, ze studijních pobytů, informace, diskuse

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

Na konci každého typu článku uvede první autor plné jméno s tituly, přesnou adresou nejlépe včetně funkčního e-mailu autora, na kterého je směřována korespondence. Všechny přijaté příspěvky musí být doplněny o prohlášení, o původnosti práce. Publikování práce předpokládá, že

s publikováním souhlasí všichni vyjmenovaní autoři a že v případě přijetí nebude v podobné formě bez vědomí vydavatelů publikována v jakémkoliv jazyce. Ke každé přijaté práci musí být připojen formulář převodu autorských práv. Od autorů očekáváme písemné prohlášení obsahující jakékoliv komerční nebo finanční zájmy, patentová opatření nebo jiné skutečnosti, které by mohly být ve vztahu k předloženému článku považovány za konflikt zájmů. V takovýchto případech doporučujeme připojení prohlášení, uvádějícího tyto skutečnosti k publikovanému textu.

Všechny experimentální práce musí splňovat základní etická doporučení. V části „Pacienti a metody“ musí být zmíněn informovaný souhlas a schválení etickou komisí.

Standardní zkratky by měly být užívány co nejméně a nemusí být blíže vysvětlovány, nestandardní zkratky musí být vysvětleny při prvním použití v textu. Zkratky nelze používat v souhrnu.

Literatura: citovány by měly být pouze práce v bezprostřední souvislosti s publikovanou prací. Citace by měly respektovat Vancouverský formát a zkratky periodik odpovídat poslednímu vydání Index Medicus. V textu by se měly objevit jako čísla začínající číslem 1. Na konci práce by měly být seřazeny (s dvojitým řádkováním) v číselném pořadí odpovídajícím pořadí citace v textu. V citaci musí být uvedeni všichni autoři při počtu do čtyřech, při větším počtu autorů jsou uváděni první 3, následování zkratkou et al. U citací musí být označeny stránky. Práce v tisku a/nebo odeslané k publikaci mohou být zahrnuty do seznamu citací.

Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce, tematikou se zabývající, k tomuto požadavku bude přihlíženo i při recenzích.

Materiály (většinou schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů a publikací) mohou být publikovány jen s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají autorské/ nakladatelské právo.

Autoři před konečným tiskem obdrží obtahy stránek ke korektuře tiskových chyb podle ČSN 88 0410.

Nesouhlasné názory k jednotlivým článkům budou publikovány v nejbližším čísle a je nutno je adresovat redakci časopisu.

Rukopisy, vyhovující uvedeným požadavkům, zasílejte na emailovou adresu: redakceko@mou.cz

Písemný styk (v případě nemožnosti vyřízení emailem)

Redakce časopisu „Klinická onkologie“

Masarykův onkologický ústav

656 53 Brno

Žlutý kopec 7

Česká republika

onkologické společnosti

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 26. 9. 2006 V BRNĚ V KOC FAKULTNÍ NEMOCNICE U SVATÉ ANNY

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Cwiertka, Eckschlagler, Fínek, Jelínková, Konopásek, Petera, Stáhalová, Stankušová, Vyzula, Žaloudík, Příbylová

Omluveni: Petruželka, Rob

Členy výboru přivítali ředitel FN u sv. Anny MUDr. R. Kraus, MBA a vedoucí KOC FN u sv. Anny prim. MUDr. Vladimír Špurný, CSc., který také seznámil přítomné se současným stavem vybavení, s programy, odbornými návaznostmi a dalšími záměry pracoviště.

1. Předseda Vorlíček seznámil přítomné s dopisem prof. Žaloudíka, který oznámil své rozhodnutí ukončit k 1.10.2006 práci ve funkci vědeckého sekretáře a člena výboru ČOS. Dopis je v příloze. Následovala krátká diskuse.
2. Předseda Vorlíček informoval o tiskové konferenci předsedy a zástupců výboru ČOS konané 23.8.2006, která měla v závěru srpna značný ohlas na MZ ČR i v médiích.
3. Výbor podrobně a s několika výhradami diskutoval ke znění Věstníku o síti onkologických pracovišť ze srpna 2006. Shodl se jednomyslně, že je zapotřebí korigovat postavení Masarykova onkologického ústavu v seznamu KOC/KOS, názvy některých pracovišť a rovněž se shodl, že není důvod do tohoto materiálu uvádět Centrum protonové terapie, které má vzniknout až v roce 2009. Ostatně i k samotnému návrhu na vznik Centra v ČR se záporně již v minulosti vyjádřil výbor ČOS i výbor SROBF. V hlasování zda na návrh prof. Vyzuly a prof. Žaloudíka požadovat na MZ ČR zrušení defektního Věstníku nebo pouze jeho opravu ve výše zmíněných bodech výbor většinou hlasů rozhodl pro snahu o opravu, nikoli zrušení (dva hlasy pro zrušení, ostatní proti).
4. Byl projednán návrh na ustavení Onkourologické sekce při ČOS, vzešlý z onkourologického symposia 8.9.2006 v Olomouci s garanty doc. Abrahámová, doc. Kawaciuk, doc. Jarolím, Dr. Dušek. Výbor ČOS s návrhem jednomyslně souhlasí.
5. Bez ohledu na podpůrná stanoviska zástupců Svazu pacientů výbor ČOS nepodporuje financování různých programů ozdravných pobytů pro některé onkologické pacienty z omezených zdrojů zdravotního pojištění, neboť je třeba využívat pro financování protinádorové léčby.
6. Výbor zamítl žádost Pneumoonkologické kliniky Fakultní Thomayerovy nemocnice o statut onkocentra a doporučuje, aby toto pracoviště fungovalo jako součást příslušného KOC.
7. Výbor ČOS na základě prvního podnětu zástupkyně výboru Společnosti lékařské genetiky dr. Foretové vítá další prohloubení spolupráce s genetiky a pozve vedení SLG na jednání výboru ČOS k jednání o konkrétních bodech.
8. Výbor ČOS projednal žádost ředitele odboru MZ ČR Dr. Štrofa o vyjádření k rozšíření center dětské onkologie o šest dalších pracovišť, která v praxi léčí některé fáze dětské leukémie. Výbor ČOS konstatuje, že rozhodování v této věci přesahuje kompetenci výboru ČOS a je potřebné především stanovisko hematologů a pediatrů. Výbor

obecně hájí účelnou integraci onkologické péče do specializovaných center v počtu přiměřeném rozsahu dané problematiky v ČR.

9. Výbor ČOS projednal dopis dr. Pechy a DTC Praha k podpoře pracoviště specializované péče o nemocné s karcinomem prsu mimo rámec KOC. Byť toto pracoviště v návaznosti na mammodiagnostické a screeningové centrum DTC vykazuje každoročně vysoké počty léčených nemocných, opakuje výbor ČOS svou výzvu jednat o funkční propojení s pražskými KOC či KOŠ, neboť DTC nedisponuje adekvátní lůžkovou kapacitou, vlastní radioterapií a je třeba také řešit návaznosti při systémové progresi. Nebude-li taková spolupráce dokladovatelně možná v rámci pražských zařízení, lze jednat i s ostatními KOC, jakkoli by to bylo méně logické a méně výhodné.
10. Prostředky z Běhu T. Foxe budou letos poskytnuty ve výši asi 1 milionu Kč a na podnět organizátorů mají být určeny pro výzkumné přístrojové vybavení nejlépe jen jednoho onkologického pracoviště, které nejlépe uspěje ve veřejné soutěži. Výbor ČOS tedy takovou soutěž pro rok 2006 vyhlašuje s uzávěrkou přihlášek do 30.10.2006. Přihlášky mají být zaslány předsedovi ČOS prof. Vorlíčkovi a obsahovat stručnou specifikaci přístroje, výzkumného cíle jemuž má přístroj sloužit, uvedení ceny a případného vlastního podílu pracoviště na financování.
11. Výbor ČOS diskutoval stav mamárního screeningu v ČR. Bylo upozorněno, že při celkově dobré organizaci auditovaného screeningu a jeho počínajícím příznivém vlivu na vzestup časných stádií a redukci mortality trvá problémy nízké účasti žen ve screeningu. Nejvyšší účast přes 50% je v Jm kraji, naopak v některých krajích se pohybuje jen kolem 20%, což je dlouhodobě pro efektivní screening neúnosné. Je zjevné, že vyhláška vážící přístup žen ke screeningu na doporučení praktického lékaře nebo gynekologa vytváří zbytečnou administrativní překážku vyšší účasti žen, lze ji však interpretovat volněji jako neblokující doporučení také jinými lékaři, zejména onkology, případně ženami samotnými. Prof. Žaloudík doporučil, aby se zástupci výboru ČOS zúčastnili jednání mammodiagnostiků na každoročním auditu v závěru roku a společně hledali cesty k propagaci screeningu a zvýšení účasti. Je zřejmé, že rozšíření dopadu screeningu by měla věnovat pozornost v dosahu své působnosti také KOC.
12. Doc. Abrahámová informovala o jednání Rady NOR. Doc. Dušek a Stapro oznámili novou iniciativu pro pomoc implementaci elektronické hlášenky do nemocničních informačních systémů, ať již z provenience Stapro či jiné. Na KSRZIS nastoupil nový vedoucí a bude nutno znovu vyjasnit roli KSRZIS v chodu a inovacích NR. K vyzkoušení experimentální elektronické hlášenky se již hlásí více pracovišť - VFN, FN Bulovka, TFN, FN Brno, FN Olomouc a MOÚ. Prof. Žaloudík upozornil, že k dispozici je již updatovaný SVOD s údaji za rok 2003 a je na jednotlivých KOC jak se k využívání jeho jednotlivých částí, tedy veřejné i lékařské, postaví.
13. Prof. Vyzula důrazně upozornil na zjevné chyby v indikačních kritériích v poslední lékové vyhlášce, žádost o opravu zaslal dopisem MZ i VZP. Podle zákona nemožno léčit než jinak než podle vyhláškou stanovených kritérií, některá jsou ovšem zcela chybná. Prof. Vyzula požá-

dal , aby výbor zaujal stanovisko. Dále se členové výboru shodli, že nelze akceptovat, aby centra byla určována ve vazbě na ten či onen lék, neboť jejich role je v komplexní léčbě a nikoli v izolovaném používání toho či onoho preparátu. Naopak KOC musejí mít rovný přístup k řádně indikované léčbě .

14. Doc. Petera podnítl v souvislosti s výše uvedeným bodem návrh, aby byl ve zdravotnickém periodiku jasně formulován názor ČOS, že neakceptuje tvorbu center ve vazbě na jednotlivé léky, ale pouze centra pro komplexní roli v onkologické péči. S tímto názorem výbor jednomyslně souhlasil.
15. V odpovědi na písemnou žádost pana Sodomky z Czechopress Agency , aby výbor ČOS garantoval nový časopis Referátový výběr z onkologie, výbor rozhodl , že zášti-

tu neuděluje a vyčká jak se bude vyvíjet příprava, kvalita a spotřeba tohoto zatím jen navrhovaného časopisu

16. Bylo shváleno přijetí nových členů do ČOS : Skříčka (MOÚ), Arenbergerová (Praha), Arenberger (Praha), Csoka (Dunajská Streda) , Folber (Brno), Frydrychová (Liberec), Lašková (Břeclav), Roubalová (Brno) , Říčková (Brno), Slabý (Brno), Svobodová (Ostrava), Vantuchová (Ostrava), Vejrová (Ostrava), Zachoval (Praha), Stuchlík (Pardubice), Přívozník (Prachatice), Machovcová (Praha), Mendelová (Praha), Kelbl (Jindřichův Hradec)
17. Prof. Eckschlager pochválil časopis Klinická onkologie, že začal autorům posílat informaci o obdržení rukopisu a kopii recenzního posudku.
18. Příští výbor bude 24.10.2006 v Průhonicích v hotelu Tulipán.

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 24. 10. 2006 V PRAZE PRŮHONICÍCH

Přítomni: Vorlíček, Aschermannová, Cwiertka, Eckschlager, Fínek, Jelínková, Konopásek, Petruželka, Příbylová, Stáhalová, Stankušová,

Omluveni: Abrahámová, Petera, Rob, Vyzula

1. Připomínáme, že přihlášky na soutěž o prostředky z Běhu T. Foxe měly být odeslány do 30. 10. 2006 prof. Vorlíčkovi. Přihlášky musí obsahovat stručnou specifikaci přístroje, výzkumného cíle, jemuž má přístroj sloužit, uvedení ceny a případného vlastního podílu pracoviště na financování
- 2) Prof. Eckschlager je delegován výborem ČOS na kandidaturu do výboru ČLS JEP
- 3) Výbor projednal žádost o záštitu ČOS Brněnských onkologických dnů 2007, která byla udělena a vysloven souhlas s navrženým odborným programem
- 4) Žádost o záštitu „Štafkových dní“ 2007, která byla udělena a vysloven souhlas s navrženým odborným programem
- 5) Výbor ČOS na žádost prim. MUDr. Neumannové přebírá záštitu nad odbornou akcí „Onkologie v gynekologii a mammologii“ 2007 a souhlasí s navrženým programem
- 6) Výbor projednal návrh na udělení ceny ČLS JEP za publikaci „Klinická a radiační onkologie pro praxi“ autorů Novotný, Vítek, Petruželka a kol. a ceny ČOS za publikaci „Klinická onkologie pro sestry“ autorů Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kol.
- 7) Prof. Vorlíček informoval, že od letošního roku vychází na Slovensku nový časopis Onkológia
8. Návrh akreditační komise pro obor klinická onkologie MZ na rozdělení akreditovaných pracovišť na 2 typy, výbor vzal na vědomí a nemá námitek
9. Výbor ČOS na žádost doc. Petruželky přebírá záštitu nad projektem „Eva 35“
10. Byla projednána žádost redaktora „Zdravotnictví v České republice“ Víta Černého o stanovisko k podílu jednotlivých léčebných modalit onkoterapie a jejich ekonomické náročnosti. Odpoví předseda výboru ČOS prof. Vorlíček
11. Výbor uvítal na svém zasedání prof. MUDr. Petra Goetze, CSc. předsedu Společnosti lékařské genetiky. Prof.

Goetz navrhnul poskytnutí databáze všech pracovišť, která jsou schopna provést genetické vyšetření. Současně budou k dispozici směrnice s indikačními okruhy na genetické vyšetření v souvislosti s nádorem nebo jeho rizikem a způsobem dispenzarizace. MUDr. Křepelová a MUDr. Foretová PhD. byly pověřeny spoluprací mezi genetiky a onkology za Společnost lékařské genetiky. Byl podán návrh na zakládání sítě „High risk center“. Výbor ČOS byl požádán, aby navrhnul členy mezioborové komise z řad onkologů. Členové ČOS, kteří se chtějí účastnit práce komise se přihlásí předsedovi výboru ČOS prof. Vorlíčkovi, CSc.

12. LysodrenR (Mitotan 500mg, 100tbl. v jednom balení), výrobce Bristol-Myers Squibb, Itálie. Držitel rozhodnutí o registraci: Laboratoire HRA Pharma, Francie. Dovozece do České republiky - firma Podvinný mlýn, zastoupená Dr. Homoláčem, tel.: 283 871 481, cena za jedno balení 630 Euro. Na žádanku RL o zv ýšení úhrady nutno vyplnit diagnózu a dávkování mitotanu, připojit formulář s údaji o výrobci a tuzemském distributorovi, formulář o hlášení SÚKLu, příbalový leták a seznam zemí, kde je přípravek registrován (1.USA - Lysodren (Bristol-Myers Squibb Oncology, 2. Francie Lysodren HRA, 3. Kanada - Lysodren (Bristol-Myers Squibb Canada, 4. Řecko - Lysodren (IFET)
13. Byl vytvořen protokol pro podávání suturentu pro II. linii renálního karcinomu a GISTu, který bude předložen členům výboru a po odsouhlasení všem členům ČOS
14. Tomáš Sodomka a Mgr. Hana Kvapilová z agentury CZECHOPRESS AGENCY, s.r.o. seznámili členy výboru se záměrem vydávat „Referátový výběr z onkologie“. Časopis by měl být vydáván 4x za rok, doplněný o monografická čísla a výbor ČOS byl požádán o garanci. Členové výboru se shodli na názoru, že za 6 měsíců bude na základě kvality časopisu vydáno stanovisko.
- 15 MZ ČR žádá stanovisko k návrhu léčebné rehabilitace pro komplexní onkologické péči, zpracuje MUDr. A. Aschermannová, zašle na MZ ČR a kopii předloží výboru ČOS
16. Doc. Fínek referoval o rozpočtu ČOS, byl dán návrh na udělení cen za nejlepší postery na BOD a další akce, nad kterým i přebírá záštitu výbor ČOS

Příští zasedání výboru se koná 23. 11. 2006 v Institutu biostatistiky a analýz MU, Kamenice 3, Brno.