

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

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

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ 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
HÁJEK ROMAN
KOCÁK IVO

VALÍK DALIBOR
VORLÍČEK JIŘÍ
ŽALOUDÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

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

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

Přehled	
Jurga L, Dóczeová A. Prehľad vývoja a súčasné koncepcie skórovacích systémov hodnotenia toxicity kombinovanej liečby zhubných nádorov	41
Skovajsová M., Bartoňková H., Daneš J. Screening nádorů prsu v České republice	46
Bartoňková H., Daneš J., Skovajsová M., Svobodník A., Klimeš I. Mamografický screening MOÚ - výsledky za kalendářní rok od 1. 9. 2002 do 31. 8. 2003	49
Původní práce	
Radvanská J., Slabý K., Hladíková M., Koutecký J., Kodet R., Příbylová O., Radvanský J. Léčebný úspěch onkologické léčby pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených v letech 1980–1999 na Klinice dětské onkologie	51
Kazuistika	
Mego M., Piešťanská G., Uhrin I., Hlavatá Z., Obertová J., Syčová-Milá Z., Kardiak J. Leptomeningeální infiltrace jako iniciální projev karcinómu plic	57
Sdělení	
Šimíčková M., Vagundová M., Krejčí E., Rašovská L., Svoboda M., Chrenko V., Coufal O., Žaloudík J. Tkáňová nádorová banka a její role v molekulární onkologii: představy a fakta 2003	59
Katolická J., Rovný A., Filipenský P., Spurný V. Neoadjuvantní chemoterapie u nádorů močového měchýře - ano nebo ne?	61
Büchler T., Hanák L., Smejkalová J., Kovářová L., Krejčí M., Adam Z., Michálek J., Penka M., Vorlíček J., Hájek R. Využití monoklonálního imunoglobulinu k přípravě pronádorové vakcíny u nemocných s mnohočetným myelomem – první zkušenosti z klinické studie	64
Prausová J., Kubáčková K., Novotný J., Linke Z., Kubala E., Kodet R., Pipková R. Ifosfamid a doxorubicin v léčbě lokálně pokročilých či metastatických sarkomů měkkých tkání (SMT)	68
Zpráva	
Žaloudík J. Národní onkologický program – anachronismus či perspektiva?	72
Odrážka K., Petera J. Hradecké dny 2004	74
Informace	
– Setkání mladých onkologů 11.-13. 6. 2004	45
– knihy	63, 67
Onkologické společnosti	75

CONTENTS

2 / 2004

Reviews	
Jurga L, Dóczeová A. Overview of development and contemporary conception of toxicity scoring systems evaluation of combined treatment of cancer	41
Skovajsová M., Bartoňková H., Daneš J. Breast cancer screening in the Czech Republic	46
Bartoňková H., Daneš J., Skovajsová M., Svobodník A., Klimeš I. Mamography screening carried out at the Masaryk Memorial Cancer Institute- Results over the period September 1st, 2002–August 31st, 2003	49
Original publications	
Radvanská J., Slabý K., Hladíková M., Koutecký J., Kodet R., Příbylová O., Radvanský J. Treatment Success in a Cohort of Patients with Hodgkin Disease Treated during 1980 -1999 at the Department of Pediatric Oncology, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic	51
Case Report	
Mego M., Piešťanská G., Uhrin I., Hlavatá Z., Obertová J., Syčová-Milá Z., Kardiak J. Leptomeningeal carcinomatosis as the presenting manifestation of lung cancer	57
Communication	
Šimíčková M., Vagundová M., Krejčí E., Rašovská L., Svoboda M., Chrenko V., Coufal O., Žaloudík J. Tumor tissue bank and its role in molecular oncology: conception and facts 2003	59
Katolická J., Rovný A., Filipenský P., Spurný V. Neoadjuvant chemotherapy of bladder cancer – yes or no?	61
Büchler T., Hanák L., Smejkalová J., Kovářová L., Krejčí M., Adam Z., Michálek J., Penka M., Vorlíček J., Hájek R. Monoclonal immunoglobulin-derived vaccine against multiple myeloma – first clinical experience	64
Prausová J., Kubáčková K., Novotný J., Linke Z., Kubala E., Kodet R., Pipková R. Ifosfamide and Doxorubicin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma	68
Report	
Žaloudík J. National oncological program – anachronism or future view?	72
Odrážka K., Petera J. Hradec's days 2004	74
Notification	
– book	63, 67
Oncological association	75

PREHLAD VÝVOJA A SÚČASNÉ KONCEPCIE SKÓROVACÍCH SYSTÉMOV HODNOTENIA TOXICITY KOMBINOVANEJ LIEČBY ZHUBNÝCH NÁDOROV

OVERVIEW OF DEVELOPMENT AND CONTEMPORARY CONCEPTION OF TOXICITY SCORING SYSTEMS EVALUATION OF COMBINED TREATMENT OF CANCER

JURGA E., DÓCZEOVÁ A.

ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A FZaSP TRNAVSKEJ UNIVERZITY V TRNAVE

Súhrn: Dozáž obidvoch metód konzervatívnej liečby zhubných nádorov sa pohybuje na hranici, častejšie za hranicou toxicity – naliehavá je preto štandardizácia jej kritérií a skórovania. V roku 1982 NCI zostavil Všeobecné kritéria toxicity (CTC) pre chemoterapiu a RTOG vyvinul Skórovacie kritéria pre akútnu radiačnú morbiditu. V roku 1993 RTOG, EORTC a NCI prijali Skórovací systém pre neskoré účinky normálnych tkanív (LENT) pozostávajúci z 4 kľúčových prvkov označených akronymom „SOMA“ (S-Subjective, O-objective, M-Medical Management, A-Analytic). Hlavnou diferenciou od predchádzajúcich stupnic/škál morbidit je akceptovanie postoja pacienta ohľadom „ceny spojennej s úspešnou eradikáciou nádoru“ a dopad morbidit na kvalitu života chorého. V roku 1997 NCI, RTOG, EORTC, zástupcovia farmaceutického priemyslu a WHO revidovali a rozšírili CTC integrujú systémovú liečbu, rádioterapiu a chirurgické postupy do komprehensívneho a štandardizovaného systému (CTC verzia 2.0). Od 1. októbra 2003 sú pre štartujúce klinické triály podľa Programu hodnotenia protinádorovej liečby (CTEP) platné Všeobecné terminologické kritéria pre vedľajšie účinky (CTCAE, verzia 3.0). Úsilie o jednoznačnosť a štandardizáciu klasifikácie nežiadúcich účinkov multimodálnej liečby zhubných nádorov má viesť k presadeniu Smerníc pre zjednotenie štandardov pre dokumentovanie triálov (CONSORT guidelines), ktoré akceptovali významné medicínske časopisy. Vzhľadom k prominentnej úlohe randomizovaných kontrolovaných triálov v súlade s všeobecným trendom v medicíne, je na mieste úsilie o ich metodologickú kvalitu tak významnú pre budúci rozvoj liečebných modalít v onkológii. Inak majú výsledky malú/zanedbateľnú hodnotu, dokonca môžu byť zavádzajúce. Ide o dlhú, avšak evidentne správnu cestu vedúcu k vyššej spoľahlivosti výsledkov.

Kľúčové slova: Všeobecné kritéria toxicity pre chemoterapiu, Skórovacie kritéria pre akútnu radiačnú morbiditu, Skórovací systém pre neskoré účinky normálnych tkanív, základné skóre, Kritéria hodnotenia odpovede solídnych nádorov, kvalita života, Program hodnotenia protinádorovej liečby, Všeobecné terminologické kritéria pre vedľajšie účinky, Smernice pre zjednotenie štandardov pre dokumentáciu triálov

Summary: Dosage of both methods of conservative antineoplastic therapy usually falters on/beyond the border of toxicity – therefore standardization of toxicity criteria/scoring is insistent. NCI in 1982 compiled The Common Toxicity Criteria (CTC) for chemotherapy and RTOG developed Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria for radiation therapy. In 1993 RTOG, EORTC and NCI accepted The Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system consisting of 4 key elements forming the scales and introducing by acronym „SOMA“ (S-Subjective, O-Objective, M-Medical Management, A-Analytic). The main difference from the previous morbidity scales is acceptance of patient's attitude with regard to the „price of success“ (the cure of cancer) and the impact of morbidity on his quality of life (QoL). In 1997 NCI, RTOG, EORTC, representatives of pharmaceutical companies, and WHO revised and expanded the CTC and to merge systemic, radiation, and surgical criteria into one comprehensive and standardized system (CTC, version 2.0). Since October 1st. 2003 according to The Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 3.0) have been valid for starting clinical trials. The effort for unambiguity and standarization of adverse events classification of multimodal anticancer treatment has to lead to the implementation and acceptance of The Consolidation of Standards for Reporting Trials (CONSORT) guidelines which have now been accepted by a large number of renowned medical journals. In regard towards a more prominent role of randomized controlled trials in parallel with the general trends in medicine (Evidence based medicine) the effort for methodological quality is fully warranted. Otherwise, the trial's results are of little/no value or even misleading. It is also true for the extensive metaanalyses. It is a long but evidently right way to a higher reliability of treatment results evaluation.

Key words: The Common Toxicity Criteria (CTC) for chemotherapy, Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, The Late Effects of Normal Tissues (LENT), a „baseline“ score, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Quality of Life (QoL), Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Consolidation of Standards for Reporting Trials (CONSORT) guidelines

Radiačná onkológia od počiatku, teda skôr a azda viac než ostatné liečebné modalitý zvažovala a zvažuje neskoré účinky na normálne tkanivá a orgány. Východiskom je hypotéza W. R. Withersa z roku 1981: „Rýchlosť vzniku zjavného poškodenia závisí na rýchlosti delenia tkanív. Akútne poškodenie nastáva v rýchlo proliferujúcich tkanivách, neskoré poškodenie

nie v tkanivách s pomalým bunkovým obratom“ (cit. 12, 13). Základom radiačných zmien je parenchymatózna bunková hypoplázia kmeňových buniek, alterácia jemnej mikrovaskulatúry a fibrospojivového tkaniva. Ide o špecifické patologické lézie, obvykle ireverzibilné.

Neskoré účinky chemoterapie(CT) sú spôsobené prevažne

parenchýmovou bunkovou depléciou deliáci a nedeliáci sa buniek, kým mikrovaskulatúra a fibrospojivové stróma sú ušetrené. Poškodenia prebiehajú bez akútnej fázy, typickej pre neskoré účinky rádioterapie. Predikcia neskorých poškodení po CT na základe akútnych reakcií neexistuje, pretože poškodené sú rôzne druhy buniek.

Poznáme 3 fázy radiačného poškodenia:

1. *včasnú*, ktorá vzniká behom liečby až prvých týždňov po jej skončení, je nepríjemná, väčšinou sa však zhojí; poškodené bunky sú nahradené po niekoľkých hodinách a ich urýchlenná repopulácia má nahradiť bunkové straty. Podobne reaguje väčšina zhubných nádorov. Krok s urýchlennou repopuláciou buniek nádora sa snaží udržať akcelerovaná frakcionácia, samozrejme za cenu akútnych reakcií rýchlo proliferujúcich normálnych tkanív,

2. *intermediárnu*, vznikajúcu niekoľko týždňov až mesiacov po skončení liečby,

3. *neskorú*, ktorá sa manifestuje mnoho mesiacov až rokov po skončení liečby (patrí sem i onkogenéza); neskoro reagujúce normálne tkanivá sú charakterizované pomalým bunkovým obratom, zmeny vo funkcii zrelých diferencovaných buniek sú malé, nedochádza k tkanivovej malfunkcii. Keď však tieto bunky začínajú opotrebovaním odumierať, tkanivo reaguje neúspešnou snahou o náhradu bunkových strát – nie je totiž schopné produkovať viabilné dcérske bunky (12, 13).

Donedávna bolo dobrým vodítkom používanie **tolerančných dávok (TD)** rádioterapie (RT).

TD sú stanovené pre jednotlivé normálne tkanivá v závislosti na objeme ožarovaného tkaniva/orgánu (1/3, 2/3, 3/3), vrátane dôsledkov (endpoints) pri konvenčnej frakcionácii (7, 12, 13, 15).

Minimálna TD 5/5 – znamená 5 % vážnych komplikácií do 5-ich rokov.

Maximálna TD 50/5 – znamená 50 % vážnych komplikácií do 5-ich rokov (je neakceptovateľná). V poslednej dobe došlo k zásadnej revízii TD. Dôvodom je nástup kombinovanej liečby (rádiochemoterapie), používanie nekonvenčných frakcionáčnych režimov, možnosť vyššej dozáže vďaka sofistikovanej technike, hypertermie, high dose rate (HDR) brachyrádioterapie, rádiochirurgie, modifikátorov biologickej odpovede, kombinácie s chirurgickou terapiou simultánne, sekvenčne, resp. alternujúco. Z toho vyplýva, že nejestvujú žiadne „**bezpečné dávky (safe doses)**“ obidvoch modalít konzervatívnej liečby zhubných nádorov (ZN). Neočakávané reakcie a poškodenia sa teda môžu vyskytnúť v rôznych časových intervaloch kombinovanej liečby a manifestujú sa nezriedka nepredvídateľným spôsobom. Ukazuje sa, že žiarenie a chemoterapia pôsobia, pokiaľ ide o vznik neskorých poškodení aditívne. Pri kombinácii rádioterapie a následnej chemoterapie aplikovanej i s odstupom i viacerých rokov, sa manifestuje „recall/rebound phenomenon“; týka sa neskoro odpovedajúcich normálnych tkanív subklinicky poškodených predchádzajúcou rádioterapiou. Tieto skutočnosti akcentujú význam starostlivej follow-up care po skončení liečby, osobitne pri orgánoch, ktoré sa označujú ako „**dose limiting**“ (12, 13). Dose limiting orgány a tkanivá sa delia do 3 tried podľa ich tolerančných dávok RT a vplyvu na prežívanie:

Trieda I-ireparabilné poškodenie vedie k smrti alebo k ťažkej morbidite.

Trieda II-orgány, ktorých poškodenie vedie k strednej morbidite.

Trieda III-orgány, ktorých poškodenie je spojené s minimálnou morbiditou.

Nevyhnutné sú longitudinálne štúdie, ktoré sú navyše cestou k definovaniu prostriedkov ameliorujúcich toxicitu.

Svetová zdravotnícka organizácia (Ženeva) vydala v roku 1979 „The WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment“. Položky sa týkali prevažne akútnej morbidita protinádorovej liečby; neskorým účinkom bol venovaný jediný paragraf.

Z uvedených dôvodov v roku 1982 National Cancer Institute-NCI zostavil **Všeobecné kritéria toxicity (The Common Toxicity Criteria – CTC)** pre chemoterapiu a **Radiation Therapy Oncology Group-RTOG vyvinul Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria pre účinky rádioterapie** (2). Separátne kritéria boli vyvinuté kritéria pre neskoré účinky rádioterapie. Táto zostava kritérií fungovala viac než 15 rokov a používala sa nielen v klinickej praxi, ale aj v klinických triáloch (1). V priebehu tohto obdobia však boli zaznamenané nové druhy toxicity, v popise i v stagingu sa vyskytovali nedôslednosti a nepresnosti, niektoré kritéria zahŕňali popis početných adverse events pre tú istú položku a pod. (9). Prof. S. Dische urobil v roku 1989 analýzu a zistil značnú variabilitu v popise komplikácií, teda, že kritéria sa nedodržiavali dôsledne. Navrhol preto slovník prvkov tvoriacich morbiditu pre všetky anatomické lokality (dictionary of elements making up morbidity in all anatomic sites), ktoré rozdelil na požadované (povinné) a voliteľné. Je to jediná cesta umožňujúca porovnávanie výsledkov jednotlivých štúdií (10).

Review A. Nicolucciho et al: Quality, evolution, and clinical implications of randomized controlled trials on the treatment of lung cancer. A lost opportunity for metaanalysis. J. Am. med. Assoc. 262:2101-2107, 1989 odhalilo depimujúci výsledok takmer 20 ročného úsilia pri zavádzaní evidence based treatment guidelines pri pľúcnych karcinómoch. Autori uzatvorili, že medzi 150 randomizovanými klinickými triálmi (randomized clinical trials-RCTs) nebolo dosť štúdií dostatočnej metodologickej kvality, ktorá by oprávňovala metaanalýzu liečebných výsledkov. Review však obsahuje tiež nejaké dobré správy pre optimistov – väčšina charakteristík kvality triálov ukazovala trend zlepšovania v rokoch 1970-1987 (14). V roku 1985 sa v Baltimore, MD konala **NCI Consensus Conference** o štandardizácii kritérií toxicity. Bolo potrebné definovať somatické, genetické dôsledky (endpoints) vrátane rizika indukcie sekundárnych nádorov (11). Išlo teda o rozšírenie kritérií pre subakútnu (intermediárnu) toxicitu. Všeobecné kritéria toxicity (Common Toxicity Criteria-CTC) boli prvý-krát distribuované NCI v roku 1988. Kritéria sa periodicky prehodnocujú a rozširujú o neskoré efekty životne dôležitých orgánov a tkanív po všetkých liečebných modalitách (RT, CT, chirurgická terapia). Študujú sa metódy odhadu aktuálneho rizika a vyvíjajú sa postupy pre validizáciu kritérií u dlhodobu prežívajúcich pacientov. U každého choreho treba nutne popri hodnotení liečebnej odpovede podľa WHO, resp. amerického RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) použiť morbidity scoring schemes vypracované RTOG, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) a NCI. Tieto kooperatívne skupiny zastrešené **RTOG Late Effects Working Group** na jeseň 1993 prijali **skórovací systém pre neskoré účinky normálnych tkanív (The Late Effects of Normal Tissues-LENT) scoring system**. Tento systém tvoriaci škálu neskorej toxicity pozostáva zo 4 kľúčových prvkov označených akronymom „**SOMA**“ (**Subjective = symptoms reported; Objective = signs on examination; Management = instituted; Analytic = tissue function assessed by objective diagnostic tools**) (19).

Ak ide o kombinovanú liečbu (rádiochemoterapiu), používa sa akronym SOMAS, zohľadňujúci popri neskorých účinkoch RT tiež neskorú toxicitu CT.

Cieľom je v budúcnosti dosiahnuť **disease-free survival/lokálnu kontrolu nádoru**, ktoré by nemali byť sprevádzané závažnou toxicitou (**toxicity-free survival**). Obidva parametre sú rovnako dôležité. „SOMA“ škála ako výsledok procesu harmonizácie na obidvoch stranách Atlantiku (RTOG/EORTC) teda obsahuje 4 separátne prvky pre hodnotenie (skórovanie) neskorej toxicity. Novým prvkom je **Subjective**, t. j. vnímanie poškodenia pacientom. Z časového hľadiska môže ísť o ťažkosť príležitostné (occasional = monthly), intermitentné (intermittent = weekly), pretrvávajúce (persistent = daily), refraktórne (refractory = constant). Vnímanie morbidita ako

záťaž môže byť iné z pohľadu lekára a chorého, zvlášť ak morbidita perzistuje, je ireverzibilná, nekontrolovaná (nezvládnutá), bolestivá, alebo znižujúca sociálne uplatnenie.

V SOMA stupnici sa majú používať a zaznamenávať skutočne namerané hodnoty a na ich základe určovať stupeň toxicity. Rovnako sa majú uviesť metódy/prostriedky = tools (rádiologické vyšetrenia, biologické testy, biochemické analýzy, atď.) použité pri skorovaní. Po procese serióznej validizácie možno stupnicu uviesť do štartujúcich klinických trialov.

Nezainteresovaný pozorovateľ sa môže diviť, prečo onkologická profesia tak intenzívne vníma potrebu stupnice (škál) pre precízny záznam poškodenia normálneho tkaniva. Treba si však uvedomiť, že rádioterapeut/klinický onkológ-chemoterapeut kráča vždy ako akrobat na lane. Onkológia totiž lieči chorobu, ktorá je život ohrozujúca – život ohrozujúca môže byť žiaľ aj toxicita. Hľadanie rovnováhy (balance) medzi rizikom neadekvátnej liečby (hypoterapia-undertreatment a hyperterapie – overtreatment v onkológii je totiž zásadne odlišné od definovania rovnováhy v iných klinických disciplínach. Významné predávkovanie i poddávkovanie môže byť letálne. Dozáž rádioterapie i chemoterapie musí byť na hranici (nezriedka za hranicu) tolerance v snahe vyliečiť čo najviac chorých. Dôležitá je klinická skúsenosť pričom v RT oporu poskytujú 2 parametre – **tumor control probability (TCP) a normal tissue complication probability (NTCP)**. **Dôležité je, aby v dôsledku toxicity nedošlo k významnému poklesu kvality života (Quality of Life-QOL) chorého.** NCI prijala štandardizované kritéria liečebnej odpovede – **RECIST**. Tieto pre parciálnu odpoveď okrem iných odlišností vyžadujú na rozdiel kritérií WHO len $\geq 30\%$ ústup nádorových manifestácií, zohľadňujú však kvalitu života chorých po liečbe. RECIST bol revidovaný WHO a žiada sa jeho používanie kooperatívnymi skupinami.

Tolerovateľnosť poškodenia závisí nielen na stupni poškodenia, ale i na orgáne, ktorý je postihnutý. Ťažká, ale prechodná rádiodermatitída môže byť prijateľnou cenou za vyliečenie, kým čiastočná paralýza spôsobená stredne ťažkým poškodením miechy nie je prijateľnou cenou za vyliečenie.

Rastúci počet dlhodoboprežívajúcich pacientov prináša i nárast neskorých poškodení neskoro odpovedajúcich normálnych tkanív; protektívny účinok na neskoro reagujúce normálne tkanivá má hyperfrakcionácia (multifrakcionácia). Významné pokroky rádiologickej fyziky a zobrazovania dovoľujú šetrenie normálnych tkanív (konformálna RT, computerizované plánovanie RT – CT skeny, MRI, PET, SPECT, tvarovanie dávkovej distribúcie na moderných lineárnych urýchľovačoch so sofistikovanými gantries a/alebo mnoholočtovým kolimátorom).

Významné sú tiež pokroky v rádiobiológii spočívajúce v použití žiarenia s vysokým lineárnym energetickým transferom energie – LETom; ide o rýchle neutróny, ťažké ióny – efekt RT je menej závislý na oxygenácii nádoru. Využitie možno tiež charakteristickou dávkovou distribúciou protónov. **Samozrejmoú podmienkou porovnávania výsledkov klinických trialov v RT je dodržiavanie záruk kvality (Quality Assurance – QA).**

LENT stupnica namiesto pojmov používaných pre akútnu toxicitu (mierna, stredná, ťažká, život ohrozujúca, fatálna) používa slovné modifikácie v snahe presnejšie popísať a štandardizovať neskoré účinky RT – „SOMA“; sú inkorporované do stanoviska o toxicite kombinovanej liečby.

SOMA scoring system bol vypracovaný za účelom získania dát pomocou rôznych metód, ktoré nemusia byť vzájomne závislé. Išlo o monitorovanie odpovede citlivých orgánov/tkanív zahrnutých v cieľovom objeme.

Subjective predstavuje záznam na základe postoja pacienta získaného rozhovorom, efektívnejšie dotazníkom, či vyplňaním diára (16).

Intenzita bolesti sa hodnotí podľa analgetického rebríka/sily analgetík (non-narcotic vs narcotic).

Objective predstavuje morbiditu určenú čo najobjektívnejšie klinickým vyšetrením, vrátane skiagramov a laboratórnych vyšetrení.

Medical Management predstavuje aktívne kroky v snahe ameliorovať symptómy (nenarkotiká → narkotiká, neurochirurgické zákroky v liečbe progresívnej bolesti).

Analytic zahŕňa sofistikované metódy pomocou ktorých možno funkciu tkaniva/orgánu posúdiť objektívnejšie (snaha o kvantifikáciu) než klinickým vyšetrením (CT sken, MRI, PET). Prostriedky a metódy sú na jednotlivých pracoviskách rôzne. Voľba metód (invazívnosť, cena) na kvantifikáciu neskorých účinkov musí byť proporcionálna závažnosti symptómov a predpokladanej efektívnosti podpornej liečby. Kľúčové je obdržať vstupné parametre a hodnoty („a baseline score“) u každého pacienta, pretože orgánové funkcie môžu byť, osobitne u starších pacientov, odchylné od „normy“.

Stupeň 1 predstavuje najmenej závažné symptómy nevyžadujúce si liečbu.

Stupeň 2 predstavuje mierne symptómy vyžadujúce si len konzervatívnu terapiu.

Stupeň 3 predstavuje ťažké symptómy s dopadom na ADL (activity of daily living) vyžadujúce si agresívnu liečbu.

Stupeň 4 predstavuje ireverzibilné funkčné poškodenie vyžadujúce si závažné terapeutické intervencie.

Stupeň 5 znamená stratu orgánu, alebo smrť.

Panuje všeobecná zhoda, že LENT toxicita má mať 5 stupňov, pričom však stupeň 0 znamená žiadnu toxicitu a stupeň 5 znamená fatalitu/stratu orgánu/tkaniva-štruktúry (20).

Hlavnou diferenciou od predchádzajúcich stupníc/škál morbidity je akceptovanie stanoviska pacienta ohľadom „ceny spojenej s úspešnou eradikáciou nádoru“ („the price of success) a dopad morbidity na kvalitu života chorého. Kvalita života je multidimenzionálny pojem získaný dotazníkovou metódou u pacienta i lekára s tým, že extrémne dôležité je porovnanie obidvoch postojov (3).

Pre klinika je napr. rozhodujúce zachovanie funkcií, ktoré sú životne dôležité; pre chorého však môže byť záväzok žiť dlho s bolesťou horší než smrť samotná. Pristupujú navyše ekonomické dôsledky neschopnosti pracovať a závislosť na druhých (kŕmenie, umývanie, obliekanie). Sumarizácia objektívneho a subjektívneho skóre podľa tej istej stupnice poskytuje cenné dáta, čo dovoľí sústrediť pozornosť na symptómy, ktoré možno ameliorovať, a ktorým doteraz nebola vždy venovaná dostatočná pozornosť; dovoľí to súčasne určenie sumárneho/konečného stupňa. Tento však varíruje s časom a musí byť zaznamenávaný u každého pacienta pri návšteve v rámci follow-up care. V longitudinálnych štúdiách sa zhotovujú tzv.

Grade Time Histograms (GTH).

Sumárny stupeň SOMA charakteristik spolu s kvantifikovateľnými parametrami sofistikovaných objektívnych metód (Analytic) určia finálny stupeň neskorého efektu (poškodenia). Sú však potrebné korelačné štúdie používajúce biochemické a biologické metódy stanovenia (molekulárne markery, patologické a fyziologické parametre), ktoré doplnia určovanie SOMA skóre; hodnota finálneho stupňa sa tak stane presnejšou a reprodukovateľnejšou. Nezriedka sa stáva, že dve ramená randomizovaného klinického trialu dávajú, pokiaľ ide o nádorovú odpoveď rovnaké/podobné výsledky a jedinou výhodou jedného z ramien je nižšia neskorá toxicita, osobitne životne dôležité orgánov a tkanív. D. Pedersen a spol. 1994 správne upozornili, že nestačí popísať disease-free survival (DFS) vo vzťahu k recidíve nádoru; nutné je udať tiež **complication-free survival** (17). Obidva parametre sa správajú podobne, sú obvykle kumulatívne a progresívne. Paradoxne, nezriedkavo chirurgická resekcia štruktúry/orgánu sa nepovažuje za komplikáciu, kým rádioterapiou indukovaná fibrotická/hektická premena sa skóruje ako komplikácia. Preto všetky liečebné modalitty musia podliehať spoločnému „late effect scoring systemu“ opatrenému SOMA škálou.

R. J. Caplan a spol. v roku 1994 odporúčali novú štatistickú

metodológiu zahŕňajúcu všetky premenné, ale akceptujúc únavu-vyčerpanosť pacienta – ide o analýzu pravdepodobnosti a rizika špecifického orgánového zlyhania aktuárnym (poistnicko-matematickým, cenzovaným) reportingom (8).

Predtým, než sa nová škála prijme v klinickej praxi ako náhrada za dosiaľ existujúcu, musí prebehnúť jej **validizácia**. Uskutočňuje sa cestou existujúcich prospektívnych klinických trialov koordinovaných RTOG a EORTC. **Case Reports Forms (CRFs)** budú obsahovať analýzy poškodenia na základe starej a novej škály (stupnice) u definovanej skupiny chorých pre každú nádorovú entitu, čo dovoľuje porovnanie obidvoch stupníc (4).

V procese validizácie je potrebné splniť viaceré ciele:

- zistiť, či sa potvrdili anticipované výhody novej škály/stupnice pri kvantifikácii morbidít;
- zachytiť a odstrániť dvojzmyselnosti (ambiguities) a nedostatočnosti novej škály a porovnať pohľady/postoje pacienta a lekára k „tolerovateľnému poškodeniu“;
- zvýšiť presnosť a spoľahlivosť vedenia záznamov o poškodení a stanoviť príslušné skóre s osobitným dôrazom na neskoré efekty (problém - obmena osadenstva pracovísk počas dlhodobého follow-up care);
- definovať mechanizmus pomocou ktorého rozličné/viacere skóre môžu byť „spriemernené“ („averaged“) a dostať tak reprezentatívne finálne určenie toxicity (jednoduchý, alebo vážený spriemerňovací proces). Naviac v súčasnosti nie je zrejme ako by mala byť zohľadnená rýchlosť progresie poškodenia v sumárnom skóre;
- vypracovať štatistický „balík“ zjednodušujúci proces akvizície a analýzy dát s minimom následných potenciálne chybných prenosov hrubých dát (18).

Súčasťou validizácie týchto stupníc/škál musí byť uistenie, že všetky tkanivá/orgány, ktoré môžu byť potenciálne poškodené sú anticipované, na základe čoho sa pripraví vhodné protokoly ešte pred štartom akéhokoľvek nového trialu. Rovnako dôležité je testovať nové stupnice/škály u chorých liečených multimodálnou terapiou (CT, RT, chirurgická exeréza).

Škály/stupnice musia byť jasné, jednoznačné, preložené do jazykov na štúdiu participujúcich centier. Zber dát a vyplňanie CRFs (case reports forms) by nemali byť neúnosne časovo náročné. Nesplnenie hore uvedených cieľov môže viesť k predpojatostiam (bias) a tým k znehodnoteniu celej analýzy. Základným cieľom a kritériom inovovaných a opakovane validizovaných skórovacích systémov v budúcnosti ostane ameliorácia akútnej toxicity a prevencia neskorých poškodení.

V roku 1997 **The NCI Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)** rozvinul úsilie revidovať a rozšíriť CTC a spojiť systémy, radiačné a chirurgické kritéria pre poškodenia do jedného komplexného a štandardizovaného systému. Na procese participovali zástupcovia kooperatívnych skupín, farmaceutického priemyslu a WHO. RTOG menoval panel pozostávajúci z Disease Site Chairs s úlohou revidovať RTOG Acute toxicity criteria. Výsledkom úsilia sú **Common Toxicity Criteria: Version 2.0**. Zahŕňa viac než 260 jednotlivých vedľajších účinkov (v minulej verzii to bolo 49) zoradených do 24 orgánových alebo fyziologických systémov (v minulosti to bolo 13). Podstatný nárast v počte položiek bol prevažne

spôsobený štiepením niektorých komplexných kritérií na dve/viacere položky.

Stupňovanie sa nezmenilo: 0 – žiadna; 1 – mierna; 2 – stredná; 3 – ťažká; 4 – život ohrozujúca; 5 – mŕtvy. Termín toxicita však nie je jasne definovaný. Odporúča sa **generický termín „Adverse Event“**, pretože niektoré udalosti/príhody môžu, ale nemusia mať vzťah k aplikovanej liečbe. **Vzťah k liečbe sa definuje ako „definitive“; „probable“; „possible“; „unlikely“; „unrelated“** (6). CTC verzia 2.0 (na web Site od roku 1998) je dynamický dokument, ktorý bude v súlade s rozvojom poznania updatovaný; je preto potrebné sledovať príslušnú webovú stránku (1, 2).

Výskumníci RTOG a CRAs (Clinical Research Associates) vykonali malú pilotnú štúdiu a konštatovali všeobecný trend vzostupu počtu toxicít v každej orgánovej kategórii (toxicita/pacient – starý vs nový systém: kožná toxicita 0,88 vs 1,07; GIT toxicita 1,96 vs 2,63).

Od marca 1998 sa CTC v. 2.0 používa v trialoch sponzorovaných NCI. Prebieha diskusia medzi NCI a novokreovanou **American College of Surgeons Oncology Group** s cieľom zahrnutia **surgically related criteria**.

CTC v. 2.0 nahrádza predošlú RTOG Acute Radiation Radiation Morbidity Criteria (13 jednotlivých kritérií) pričom obsahuje viac než 100 kritérií aplikovateľných na akútne účinky RT. Pre kombinovanú chemoterapiu sa používajú kritéria, ktoré najlepšie popisujú danú udalosť. **Na webovej stránke boli 10. júna 2003 publikované The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE)**. Cieľom tejto poslednej revízie je rozšíriť jadro CTC kritérií zahŕňajúc Adverse Events univerzálne aplikovateľných v klinických trialoch bez ohľadu na chronicitu alebo liečebnú modalitu, ktorej platnosť je určená 1. októbrov 2003 (1). V klinických trialoch proces validizácie zahŕňa porovnávanie CTC v. 2.0 a CTCAE v. 3.0.

Úsilie o jednoznačnosť a štandardizáciu klasifikácie „adverse events“ multimodálnej liečby zhubných nádorov by malo vyústiť do realizácie „Smerníc pre zjednotenie štandardov pre dokumentáciu trialov (**Consolidation of Standards for Reporting Trials – CONSORT**) guidelines presadzovaných Sorenom M. Bentzenom, Dept. of Experimental Clinical Oncology University Aarhus, Denmark. Prílohou sú **Guidelines for reporting clinical outcome studies in radiotherapy and oncology** (5, 6).

Vzhľadom k prominentnej úlohe randomizovaných kontrolovaných trialov v súlade s všeobecným trendom v medicíne (evidence based medicine), je na mieste úsilie o ich metodologickú kvalitu tak významnú pre budúci rozvoj jednotlivých liečebných modalít v onkológii (4). Inak majú výsledky malú/žiadnu hodnotu, dokonca môžu byť zavádzajúce. Ide o dlhú, avšak evidentne správnu cestu vedúcu k vyššej spoľahlivosti výsledkov, ktorú akceptovali významné medicínske časopisy.

Onkológia sa javí mnohokrát ako u-triálovaná s tým, že nie všetky triály sú šťastne postavené, správne a dôsledne vedené, popisované a bioštatisticky spracované (5, 6, 21).

Literatúra

1. Arbusk, S. G., Ivy, S. P., Setser, A. et al: The revised Common Toxicity Criteria™ Version 2.0. CTEP Website. <http://lctep.info.nih.gov>.
2. Arbusk, S. G., McClure, J., Ivy, S. P. et al: The Common Toxicity Criteria. Manual. CTEP Website. <http://lctep.info.nih.gov>.
3. Bartelink, H., Jasssem, J.: Early presentation of results in clinical trials: An ethical dilemma for medicine and science. Eur. J. Cancer 26:420-421, 1990
4. Begg, C., Cho, M., Eastwood, S. et al: Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. J. Am. Med. Assoc. 276:637-639, 1996
5. Bentzen, S. M.: Randomized clinical trials in oncology too many or too few? Eur. J. Cancer 31A, Suppl. 5:1, 1995 (Abstract)
6. Bentzen, S. M.: Towards evidence based radiation oncology: Improving

the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. Radiother. Oncol. 46:5-18, 1998

7. Brundage, M. D., Pater, J. L., Zee, B.: Assessing the reliability of two toxicity scales: Implications for interpreting toxicity data. J. Natl. Cancer Inst. 85:1138-1148, 1993
8. Caplan, R. J., Pajak, T. F., Cox, J. D.: Analysis of the probability and risk of cause specific failure. Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. 29:1183-1186, 1994
9. Cox, J. D., Stetz, J., Pajak, T. F.: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys. 31:1341-1346, 1995

10. Dische, S., Warburton, M., Jones, D. et al: The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 16:103-108, 1989
11. Introduction Late effects consensus conference: RTOG/EORTC. *Radiother. Oncol.* 35:5-7, 1995
12. Jurga, L. a kol.: *Klinická onkológia a rádioterapia*. SAP, Bratislava, 2000, 1030 s.
13. Jurga, L.: Prevencia a manažment radiačnej a chemickej toxicity protinádorovej liečby. *Acta chemotherapeutica*, 12.1-2:69-86, 2003
14. Nicoluicci, A., Grilli, R., Alexanian, A. A. et al: Quality, evolution, and clinical implications of randomized controlled trials on the treatment of lung cancer. A lost opportunity for meta analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 262:2101-2107, 1989
15. Overgaard, J., Bartelink, H.: About tolerance and quality. An important notice to all radiation oncologists. *Radiother. Oncol.* 35:1-3, 1995
16. Pavy, J. J., Denekamp, J., Letschert, J. et al: EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother. Oncol.* 35:11-15, 1995
17. Pedersen, D., Bentzen, S. M., Overgaard, J.: Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 29:941-952, 1994
18. Peters, L., J., Withers, H., R., Brown, B. W.: Complicating issues in complication reporting. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 31,3:1349-1351, 1995
19. Rubin, P.: Late Effects of Normal Tissues (LENT) Consensus Conference. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 31: 1035-1067, 1995
20. Rubin, P., Constine, L. S., Fajardo, L. F. et al: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 31:735-741, 1995
21. Stewart, L., A., Parmar, M., K., B.: Meta-analysis of the literature or of individual data: Is there a difference? *Lancet* 341:418-422, 1993

informace

Vážení kolegové, milý přítel,

jak se již stalo tradicí, i letos se koná druhý červnový víkend **Setkání mladých onkologů**. Proto bychom Vás rádi jménem organizačního výboru pozvali k účasti na této vzdělávací akci, které se v minulém roce zúčastnilo více než 90 lékařů.

Setkání se uskuteční ve dnech 11.-13. června 2004 v hotelu Medlov, Fryšava pod Žakovou horou, okres Žďár nad Sázavou.

Pro letošní rok budou systematicky diskutovány otázky diagnostiky a terapie gynekologických malignit.

Účastníkům bude v plné výši uhrazeno ubytování i stravování.

Přihlásit k účasti se lze pomocí webového formuláře umístěného na internetové stránce nebo písemně poštou na adresu: MUDr. Jan Novotný, Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, Praha 2, 128 08.

Přijetí přihlášky Vám bude elektronicky potvrzeno.

Za organizátory **MUDr. Jan Novotný**
MUDr. Filip Janků
Onkologická klinika VFN a 1. LF UK
U nemocnice 2
Praha 2, 128 08

PROGRAM

Pátek

11. června Večeře

Sobota

12. června

- 9.00–9.05 Úvod
- 9.05–9.25 Histopatologická klasifikace gynekologických malignit
- 9.25–9.45 Epidemiologie gynekologických malignit
- 9.45–10.15 Primární a sekundární prevence gynekologických malignit
- 10.15–10.45 Klinická manifestace, vyšetření rozsahu onemocnění
- 10.45–11.00 **Přestávka**

- 11.00–11.20 Chirurgická léčba karcinomu děložního těla
- 11.20–11.40 Radiační léčba karcinomu děložního těla
- 11.40–11.50 Systémová léčba karcinomu děložního těla
- 11.50–12.00 **Firemní prezentace I**
- 12.00–12.20 Chirurgická léčba karcinomu děložního čípku
- 12.20–12.40 Radiační léčba karcinomu děložního čípku
- 12.40–12.50 Systémová léčba karcinomu děložního čípku
- 12.50–13.00 **Firemní prezentace II**
- 13.00–14.00 **Oběd**
- 14.00–14.20 Chirurgická léčba ovariálního karcinomu – kontroverze
- 14.20–14.50 Chemoterapie 1. linie u ovariálního karcinomu – kontroverze
- 14.50–15.00 **Firemní prezentace III**
- 15.00–15.30 Chemoterapie 2. a další linie u ovariálního karcinomu
- 15.30–15.45 **Přestávka**
- 15.45–16.00 Nové směry v léčbě karcinomu vaječníků
- 16.00–16.15 Léčba ovariálních borderline nádorů
- 16.15–16.25 **Firemní prezentace IV**
- 16.25–16.35 **Firemní prezentace V**
- 18.30–19.30 **Večeře**
- 20.00 **Společenský programy**

Neděle

13. června

- 9.00–9.20 Úloha nádorových markerů v diagnostice, při hodnocení léčebného efektu, ve follow-upu
- 9.20–9.40 Radioizotopové vyšetřovací metody v klinické praxi onkologa
- 9.40–10.00 Pozitronová emisní tomografie u gynekologických malignit
- 10.00–10.15 **Přestávka**
- 10.15–10.25 **Firemní prezentace VI**
- 10.25–10.45 Novinky z ASCO meetingu
- 10.45–11.05 Komplexní onkologická léčba karcinomu vulvy a pochvy
- 11.05–11.25 Řešení modelových kazuistik
- 11.25–11.30 Závěr setkání – anketa
- 12.00 **Oběd**

SCREENING NÁDORŮ PRSU V ČESKÉ REPUBLICE

BREAST CANCER SCREENING IN THE CZECH REPUBLIC

SKOVAJSOVÁ M.¹, BARTOŇKOVÁ H.², DANEŠ.J.³

¹ DTC PRAHA, MAMMA CENTRUM

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

³ VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE PRAHA

Souhrn: Celoplošný program screeningu nádorů prsu v České republice probíhá podle předem nastavených podmínek a je průběžně kontrolován a vyhodnocován. Nárok na preventivní vyšetření mají ženy ve věku od 45 do 69 let. Interval vyšetření jsou dvouleté. Centra, která získala osvědčení pro provádění preventivní mamografie plní podmínky odborné, technické i organizační. Screeningový program byl vyzkoušen v pilotních projektech. Centra pracují podle modelu Jednotek integrované mamární diagnostiky. Vedle vysoké profesionální úrovně je velký důraz kladen na vysoký uživatelský komfort pro zúčastněné ženy i odborníky z jiných oborů (gynekologie, onkologie, praktičtí lékaři). Podle předběžných výsledků auditu bylo ve screeningu v roce 2002 zachyceno 60 % nádorů ve stadiu T1.

Klíčová slova: preventivní mamografie, screening, zvyšování úrovně mamární diagnostiky, osvědčení pro provádění screeningu, předběžné výsledky screeningu

Summary: The National Czech Screening Program runs according to predetermine rules with continuously supervision. All women at the age from 45 to 69 have a valid claim for preventive mammography. Time interval between screening is two years. Screening centers having a certificate for carrying out preventive mammography fulfill professional, technical and organization conditions. Screening program was pre-tested in the pilot studies. Centers work according to models Integrated Breast Diagnostics Centers. In addition to high professional level the accent is put on high luxury for all users: women and, of course, specialist from medical care – gynaecologists, oncological specialists and the other physicians. By the preliminary audit was in the Czech Screening Program caught 60% carcinomas as stadium T1.

Key words: preventive mammography, improvement in breast imaging, certificate for screening, preliminary screening audit

Na pracovním setkání v Hamburgu v loňském roce okomentoval profesor Dean, přední osoba finského screeningu, kriteria akreditací, reakreditací a datového auditu ve screeningovém programu České republiky: „Nastavením a udržením programu takové kvality máte šanci nést vlajku evropského screeningu.“

Česká republika má od 1. 7. 2002 screeningový program pro vyhledávání časných stadií nádorů prsu. Fungující síť pracovišť, z nichž každé deklarovalo svoji profesní, organizační i technickou způsobilost. Program je otevřený všem ženám v určené věkové kategorii. Česká republika se tak přihlásila k programu, jehož cíl je jediný: Snížení úmrtnosti na karcinom prsu.

1. Shrnující informace o preventivním programu

Náběhová křivka celonárodního screeningu, kterým se v Evropě bez zapojení postkomunistických zemí mohou prezentovat jen země skandinávského poloostrova, v různých podobách Anglie, Francie, Itálie, Německo, Španělsko, Portugalsko, a Řecko, se datuje od září minulého roku. Síť pracovišť se v Čechách a na Moravě postupně zahustila do současného stavu necelých šedesáti screeningově-diagnostických center. Centra fungují na půdě fakultních i okresních nemocnic, rovněž v rámci soukromých pracovišť.

Dle vyhlášky MZ ČR č. 372/2002 Sb. má každá žena nárok na screeningové vyšetření prsu ve věku 45 a nedovřených 70 let jednou za dva roky. V České republice žije takovýchto screenovatelných žen 1,6 mil. Budeme-li doufat v padesáti-procentní účast, je to 800 tisíc žen jednou za dva roky, jednoduchý výpočet říká, že každoročně by mělo přijít 400 tisíc bezpříznakových žen k preventivní mamografii. Docházkou ohlíďají gynekologové či praktičtí lékaři, dle vyhlášky mají

dokonce povinnost ženy na screening odesílat, aniž by se jim tato péče zahrnovala do péče indukované.

Ve věstníku MZ ČR, částka 11, 2002 jsou popsány podmínky, za kterých mohou v České republice screeningová centra fungovat. Odborníci vycházeli zejména ze zkušeností provozování Jednotek integrované mamární diagnostiky (dále JIMD), byla přidána podmínka vztahující se k atomovému zákonu a o sběru dat. Nastavením „akreditačních“ podmínek Radiologickou společností a jejich přijetím ostatními odbornými společnostmi byl určen charakter programu a vymezena podoba pracovišť, která budou provádět vyšetření bezpříznakových žen. Tato centra musí být schopná dovést diagnostický proces do dosažitelného závěru, spolupracují rovněž s různými odborníky při dispenzární péči o minoritní skupinu žen, která z povahy svých problémů potřebuje více péče než jen preventivní vyšetření. Centra byla do sítě vpuštěna víceetapovým schvalovacím procesem až na základě splnění určených podmínek, musela také deklarovat schopnost trvalého dodržování těchto podmínek.

Screeningová centra mají povinnost dodržovat přijatelné objednávací doby, zaměstnávat erudované lékaře, používat kvalitní přístroje, provádět úplnou diagnostiku zakončenou předoperační biopsií, postarat se o nemocné, negativní výsledky vdát ženě v psané podobě při vyšetření do ruky ihned nebo do tří dnů. Znamená to provádět eventuelní - k dosažení výsledku nezbytnou - ultrasonografií v těsné časové návaznosti na mamografii. Naplňování dosud uvedených podmínek sleduje, mimo nastavení vysoké profesní úrovně každého centra, na naše poměry vysoký uživatelský komfort pro ženy, které se rozhodnou preventivní program navštěvovat. Ženy si mají osvojit prevenci jako dlouhodobý program, k tomu jim má dopomoci komfort časové dostupnosti (krátké objednávací doby) a také krátký, ale přitom kvalitou nesnižující čas potřeb-

ný na stanovení negativního výsledku vyšetření od chvíle, kdy žena vstoupí do centra do doby, kdy z něj odchází s výsledkem v ruce (short door to diagnosis time). Dobře fungující centra zvládnou proces provedení mamografie s dvojnásobným čtením snímků a eventuelní doplněnou ultrasonografií od 60 minut do 2 hodin.

Centra jsou dále povinna dodržovat všechny náročné podmínky dle Atomového zákona (č.18 Sb) týkající se radiační ochrany a zkoušek jakosti provedených mamografií. V tomto bodě investovala všechny pracoviště nemalo prostředků. Finanční náročnost se ani do budoucna nebude snižovat ruku v ruce se všemi předepsanými denními, týdenními, měsíčními a dalšími zkouškami, s cenami za kalibrace přístrojů a jejich povinná roční přeměrování. Peněžní částky se pohybují od stovek do tisíců Euro.

Screeningová centra se rovněž upsala ke sbírání dat, která budou sloužit k samokontrolě, ale především k on line vyhodnocování na celorepublikové bázi. Vstupní investice do programu datového auditu je opět nemalá, následuje trvalý upgrade programu. Anonymizovaná data budou každoročně vyhodnocována, každé pracoviště si pak může srovnávat své vlastní výsledky s celorepublikovým standardem či výsledky ve svém kraji.

Screeningový program zavádí do slovníku zdravotnické péče nový termín: reakreditace. Znamená to, že akreditaci nemá žádné centrum jistou napařád, srozumitelně řečeno – pokud centrum selže v dodržování podmínek, ukáže se, že jeho investice do screeningového programu byla přinejmenším špatným podnikatelským záměrem. **Reakreditace právě probíhá,** sestávají ze tří nezávislých kontrol – kontroly SÚJB, pojišťoven a kontroly zástupců Komise pro screening nádorů prsu MZ ČR společně se zástupci Komise odborníků pro mamární diagnostiku Radiologické společnosti. Byl zvolen systém kontrol v místě, nikoli distanční. V první fázi, která byla ukončena v listopadu 2003, byla reakreditována pracoviště, která získala osvědčení ke screeningu již v roce 2002. Proces není formální, několik center nedostalo povolení být nadále součástí screeningové sítě, několik jich smí fungovat s určitou podmínkou, proces reakreditace se zde zopakuje za 6 měsíců.

2. Rozdíly mezi dříve fungujícím systémem mamárních poraden, skrytým screeningem a dnešním screeningem organizovaným.

Do mamárních poraden se chodily radit ženy s obtížemi různého druhu. Osvícené pochopily, že to je způsob, jak se dostat k prevenci - v minulých letech nedostupné. Tak se stalo (a leckde ještě děje), že některé ženy podstupovaly kontroly v krátkých poradách, nebylo zvláštností absolvovat palpační vyšetření jednou za tři měsíce, dle úsudku lékaře navazovaly mamografické vyšetření – s intervaly ročními až několikaleťmi. Vzniklá asymetrie nadměrné péče o máloprocentní skupinu a žádná péče o ostatní nepřinesla výsledky ve snižování úmrtnosti na karcinom prsu. Taková jsou čísla ÚZIS. Stejná fakta oznámila i jedenáctiletá kanadská studie provedená na 266 000 ženách. Její výsledky nás informují o neúčinnosti samovyšetření či palpačního vyšetření lékařem ve vztahu k úmrtnosti na karcinom prsu.

Podle zkušeností skandinávských zemí či USA potřebuje zvláštní dispenzární péči z celkového počtu jen 2-3 % žen. Jsou to v první řadě nositelky BRCA 1,2 genu. O problematice nosiček bylo jednáno na celostátním pracovním setkání genetiků, chirurgů, gynekologů, onkologů a radiologů na jaře 2002 v Brně. Vzniklý dokument postihuje celou škálu péče o tyto ženy, včetně smysluplné dispenzarizace klinické (onkologické, genetické) i pomoci zobrazovacích metod. Zvláštní dispenzární režim, tím je méně častější kontroly než je screeningový dvouletý interval, vyžadují také ženy, které prodělaly větší počet diagnostických excizi, významný úraz spojený s porušením žlázy či kůže nebo opakované nepuerperální záněty či jiné vzácné onemocnění lokalizované do prsu. Větší sku-

pinou žen, které potřebují významnější dispenzární režim jsou ženy po léčbě pro karcinom prsu, je o ně komplexně postaráno ošetřujícími onkology a proto se nabízí otázka, zda je vůbec v této souvislosti zmiňovat. Nahlédneme-li problematiku dispenzarizace z tohoto úhlu, je vidět, že při fungujícím spravedlivém celoplošném screeningu potřebuje dispenzární péči minimum žen.

Léta provozovaný skrytý (divoký) screening zanechal své prokazatelné stopy. Díky gynekologům, kteří si nechávali každoročně nebo jednou za dva roky zkontrolovat mamograficky nebo sonograficky bezpříznakové ženy užívající dlouhodobě hormonální substituční terapii, se v ročence ÚZIS objevuje okolo roku 1996 první pokles úmrtnosti na karcinom prsu a začíná doba rozvíření křivky výskytu a úmrtnosti. Na adresu gynekologů by měla zaznít pochvala. Jejich aktivita znamenala první potvrzení, že screening je cesta.

Měřitelný zisk z organizovaného screeningu se podařilo namodelovat koncem roku 2001 prvním pilotním screeningovým projektem (Mamma centrum Praha) a v první polovině roku 2002 další částí pilotního programu VZP, kdy se ve velkém a menším soukromém centru (Mamma centrum Praha, Mamocentrum Nový Jičín) a ve fakultní nemocnici (FN Hradec Králové) vyšetřilo v obou projektech celkem téměř 6 300 žen bez potíží. Ze zachycených 38 karcinomů, bylo 60% ve stadiu velikosti T1 (do 20 mm). Většina T1 nálezů byla nehmtná nebo palpací ověřitelná až po jejich lokalizaci některou ze zobrazovacích metod jako „neurčitý pohmatový nálezh“. Z těchto optimistických malých stadií byla třetina z nich dokonce ve velikosti do 10mm (T1 b). Světové statistiky opakovaně prokázaly souvislost snížení úmrtnosti na mamární karcinom se zachycenými nižšími klinickými stadii. Nejvyšší přežití mají nemocné s karcinomem zachycenými v nehmtných Tis, T1a a T1b stadiích. Pracoviště pověřená pilotními projekty pracovala podle modelu JIMD. Cílem projektu bylo vedle ověření dosažitelné profesní úrovně (záchyt minimálních karcinomů) také ověření míry uživatelského komfortu pro ženy i pro spolupracující odborníky. Pilotní projekty ukázaly, že je dosažitelná vysoká úroveň v obou parametrech.

První (zatím jen parciální) výsledky povinného datového auditu probíhajícího screeningu, které prezentovala prim. MUDr. Helena Bartoňková z Masarykova onkologického ústavu na celorepublikovém semináři v Brně o sběru dat ze screeningových center v září 2003, potvrdily, že i v praxi se dá dosáhnout efektivitu systému tak, jak přinesla původní pilotní studie. Průkazná čísla udávají 70% zachycených karcinomů ve stadiu T1 při vyšetření více než 10 tisíc žen. Tento předběžný audit byl proveden na jiných pracovištích, než která byla hodnocena v pilotním projektu VZP.

Celorepublikový audit bude schopen ukázat, zda toto číslo může platit pro všechny lokality, ale i jaká je návštěvnost screeningu v různých lokalitách. Dozvíme se tak, zda je program nastaven dobře po stránce kvality ale také, zda gynekologové a praktičtí lékaři dobře plní roli odesílajících lékařů.

3. Screeningový program se v České republice slibně rozjíždí, existují však úskalí, která by ho mohla ohrozit.

Je proto vhodné shrnout dosud napsané.

1. Screeningový program funguje podporován vedle odborníků, MZ ČR i všemi pojišťovnami
2. Screening byl předem namodelován tak, aby splňoval odborná kritéria, ale i uživatelský komfort
3. Program je spravedlivý, přístupný všem ženám v určitém věku
4. Akreditovaná centra jsou rozložena po celé republice
5. Všechna centra pracují za stejných podmínek
6. Centra provádějí screening, diagnostiku a dispenzarizaci (ve spolupráci s kliniky)
7. Proběhly první reakreditace
8. Částečný audit ukazuje, že lze dosáhnout cílů, které předestřely pilotní studie

Co by bylo největší deformací slibně se rozvíhajícího programu? Odpověď je stručná: příliš mnoho center. Ještě hůře – příliš mnoho špatně rozmístěných center. Vrátime-li se k údajům v první části článku předpokládáme ročně v České republice 400 tisíc screeningových mamografií. Ale to jen za podmínky, že dosáhneme světové padesátiprocentní účasti. Odvoláme-li se k dalšímu nedávnému vyjádření kanadských radiologů, nemá centrum, které vyšetří méně než 10 tisíc žen ve screeningu ročně, příliš velké šance udržet kvalitu vyšetření na vysoké úrovni. „Čtení“ mamogramů je totiž jen o jediném. Stovky a tisíce vyšetření, stovky a tisíce hodnocení jedním lékařem, neboť mamodiagnostika se nedá naučit z učebnic ani z atlasů, dá se pouze nacvičit a udržet na zmíněných počtech. Vrátime-li se naposledy k udávanému číslu 400 tisíc screenovatelných žen ročně zjistíme, že dostatečný počet center by se měl pohybovat kolem 40ti v celé České republice. Současný počet dosahující téměř 60 center je sám o sobě dostatečným nárazníkem pro případ, kdyby snad ženy v Čechách a na Moravě byly osvětenější, než je světová norma a nastavily a udržely by například 75% účast. I tehdy by počet center stačil, neboť není žádným tajemstvím, že velká výkonná centra dosahují 20-30 tisíc vyšetřených žen ročně.

V Čechách se nerado hovoří o ekonomice zdravotnických zařízení, často slyšíme názor, že provozovat lékařskou péči je posláním a o peníze nejde. Není posláním screeningových center vybavit se mnohamilionovými přístroji, vyškolit odborníky a pak čekat, zda se náhodou investice do programu vložené vrátí. Každý ředitel okresní nemocnice, která se cestou screeningu vydala, očekává minimálně návratnost vložených investic, věří i v jakýsi zisk a v tomto uvažování se nebude lišit od ředitele fakultní nemocnice či privátního zařízení.

Největším ohrožením pro region se mohou stát dvě vedle sebe ležící centra kompetující o pacientky, živořící proto, že počet žen a tím možných mamografií je limitován. Mamografie nelze generovat (jako jsme zvyklí u jiných vyšetření). V takovém případě neočekávejme vysokou erudici odborníků obou center, ale ani dobré přístrojové vybavení.

Viděno takto realisticky, ve screeningu nejde o velký byznys, přestože si to někteří méně znalí mohou myslet. Jde o solidně odvedenou práci, pro kterou musí být nastaveny udržitelné podmínky. Máme-li se vrátit k příkladům z ostatních zemí, je v zemích, která mají screening, ustavena komise, která funguje nezávisle, ale zodpovídá se z výsledků. Má právo nastavovat podmínky, dbá o jejich dodržování, dbá také o přiměřenou síť center. Dvě strany jedné mince: kontrola ale i ochrana funkčnosti nastaveného programu. Jsou to logické a nedělitelné požadavky.

4. Screening nádorů prsu je aktem onkologické prevence První fungující celoplošný screeningový program by se mohl stát precedentem pro další připravované programy. Je jisté, že program vyhledávání jiných screenovatelných nádorů bude mít svá specifika, v mnohém však budou rysy společné, a tak bude možno poučit se z prokazatelných úspěchů i chyb, ke kterým při přípravě programu pro včasný záchyt karcinomů prsu došlo. V současné době probíhají přípravy screeningů gynekologických nádorů, v budoucnu jistě přibudou další dobře zorganizované programy.

Dobře fungující preventivní péče je nezbytným základem národního onkologického programu, deklarovaného současným Výborem onkologické společnosti, o kterém se již hovoří v odborné i laické veřejnosti.

Literatura

1. Tabar L., Yen M.F., Vitak B. et al.: Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003 Apr 26;361(9367):1405-10.
2. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č.372 ze dne 31.7.2002
3. Věstník MZ, ročník 2002, částka 11, říjen 2002
4. Žaloudík J.: Národní onkologický program – anachronismus nebo perspektiva? *Zdravotnické noviny*, ročník 53, 2004, č.5, str.21-24
5. Skovajsová M., Bartoňková H., Foretová L.: Doporučené schéma preventivních vyšetření pomocí zobrazovacích metod u nositelek BRCA 1, 2 genu. *Česká radiologie*, ročník 57, 2003, č.5, str. 257-259
6. Daneš J., Bartoňková H., Skovajsová M. a kol.: Program of Improvement in Breast Imaging in Czech Republic. Accreditation of The Czech Radiological Society, abstract of poster, *European Radiology*, vol.12, 2002, No.8, page E22
7. Skovajsová M.: Preventivní vyšetřování prsů-první zkušenosti s mamárním screeningem. *Zdravotnické noviny*, ročník 51, 2002, č.18, str. 22-23
8. Skovajsová M.: Jednotky integrované mamární diagnostiky.Návrh koncepce. *Klinická onkologie*, roč.14, 2001, č.2, str.70-72

MAMOGRAFICKÝ SCREENING MOŮ – VÝSLEDKY ZA KALENDÁRNÍ ROK OD 1. 9. 2002 DO 31. 8. 2003

MAMMOGRAPHY SCREENING CARRIED OUT AT THE MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE – RESULTS OVER THE PERIOD SEPTEMBER 1st, 2002–AUGUST 31st, 2003

BARTOŇKOVÁ H.¹, DANEŠ J.², SKOVAJSOVÁ M.³, SVOBODNÍK A.⁴, KLIMEŠ I.⁴

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO, RDG ODDĚLENÍ

² VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE PRAHA, RADIODIAGNOSTICKÁ KLINIKA

³ DTC PRAHA, MAMMACENTRUM

⁴ CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn: Sdělení hodnotí průběh a výsledky mamografického screeningu v Masarykově onkologickém ústavu za jeden kalendářní rok a to ode dne, kdy byl v České republice mamografický screening zahájen. Výsledky odpovídají evropskému průměru v zachytu zhoubných nádorů prsu. Překvapivě dobrá je prozatím účast žen ve screeningu v brněnském regionu.

Klíčová slova: mamografický screening

Summary: The message summarizes the process and findings of the breast cancer screening programme, being carried out at the MMCI over a year. The results are well compatible with the relevant European statistics. The women's participation from the Brno region has been surprisingly high till now.

Key Words: breast cancer screening programme

Úvod

Zahájení mamografického screeningu (MG screeningu) v České republice znamenalo pro naši republiku připojení se k ostatním 16 státům Evropy, které preventivní vyšetření mléčné žlázy realizují již řadu let, mnohé z nich přes 20 let.

MG screening byl zahájen v České republice 1. září 2002 vyhláškou číslo 372 Ministerstva zdravotnictví ČR. V ní je dána povinnost praktickým lékařům (paragraf 1, písmeno e) a gynekologům (paragraf 4, písmeno k), aby odesílali ženy ve věku od 45 do 69 let k preventivnímu mamografickému vyšetření jednou za dva roky.

Další podmínky či bližší vysvětlující texty k provádění mamografického screeningu jsou uvedeny ve Věstníku MZ, ročník 2002, částka 11. z října 2002.

Metodika

Analýza výsledků ročního provozu screeningového mamografického pracoviště v Masarykově onkologickém ústavu (MOŮ) znamenala statistické zpracování více než 10 tisíc preventivně vyšetřených žen.

Ze získaných údajů (údaje získány ze software MaSc) nás samozřejmě nejvíce zajímal záchyt maligních tumorů v prsu a jejich rozdělení podle klinických stádií. Ne nepodstatné jsou však také informace o návštěvnosti pracoviště screeningovým protokolem definovanou populací žen, procentuální vyjádření nutnosti doplňujících vyšetření (tzv. recall rate) i další výsledky.

Pro zařazení do MG screeningu musí žena splňovat tato základní kritéria:

- být asymptomatická (z hlediska možné nemoci prsu)
- věk od 45 let do 69 let (do posledního dne před 70. narozeninami)
- dvouletý interval od předchozí preventivní mamografie
- žádanka od ošetřujícího lékaře (především gynekologa nebo praktického lékaře)

Výsledky

Od 1. září 2002 do 31. srpna 2003 navštívilo screeningové mamografické pracoviště MOŮ celkem 10 382 žen. Většina

z nich byla odeslána k preventivní mamografii svým ošetřujícím lékařem s rtg žádankou, jen nepatrný zlomek žen si vyšetření platil – tzv. samoplátkyně. Jednalo se o ženy, které nebyly ještě ve věku, kdy je screening hrazen ze zdravotního pojištění, ale všechny splňovaly základní podmínku asymptomatickosti (všechny pod 45 lety svého věku).

Průměrný věk klientek byl 55 let. (Tab. 1)

Tab. 1: Základní charakteristika klientek.

Počet vyšetřených žen	10 382
Období náběru	9/2002-8/2003
Medián follow-up	5 měsíců
Věk při 1. vyšetření	
Průměr (SD)	54,7 (6,3)
Medián	54
Min./Max.	43/71

Písemnictví udává u maligních tumorů prsu poměrně vysokou senzitivitu (v průměru 90%) i specifitu mamografie (85 až 95 %). U nemalé části vyšetřovaných žen je však nutno mamografické vyšetření doplnit dalšími metodami, z nichž nejdůležitější a nejpoužívanější je ultrazvuk (UZ). U tumorů, které jsou UZ zobrazitelné, přispívá ultrasonografie ke zvýšení senzitivity o dalších 3 až 5%. Také ostatní doplňující vyšetření, např. zvětšené snímky, speciální doplňující mamografické projekce, cílená biopsie atd. se podílejí na zvýšení zachytu, respektive upřesnění diagnózy.

Současně však všechna doplňující vyšetření screening do určité míry prodražují, proto je poměrně důležitým sledovaným parametrem i tzv. „recall rate“ – procento znovu pozvaných žen (ze všech ve screeningu) k doplňujícím vyšetřením. Podle výše recall rate lze navíc jednotlivá screeningová pracoviště navzájem porovnávat i co do kvality diagnostiky (kvantita a časnost zjištěných maligních tumorů v porovnání s počtem opakovaných a doplňujících vyšetření). Takto posuzovaná kva-

lita vypovídá spíše o kvalitě personálního – lékařského - vybavení pracoviště. (Tab. 2)

Tab. 2: Počet provedených vyšetření.

Screeningová mamografie	10 382
Ultrasonografie	1 972
Biopsie	143
Doplňující mamografie	5
Doplňující klin. vyšetření	3
Recall rate	20 %

Očekávaný procentuální záchyt nehmavných zhoubných nádorů prsu odpovídá evropským statistikám screenované populace. Z celkového počtu 10 382 vyšetřených žen byl karcinom prsu zjištěn u 50 žen, což činí celkovou incidenci 50 karcinomů na 10 tisíc vyšetřených žen. Vyšší procento benigních nálezů z biopsií je dáno vědomým histologickým ověřováním ve screeningu nalezených fibroadenomů (45% ze skupiny histologicky benigních nálezů). (Tab. 3)

Tab. 3: Výsledky - maligní nádory.

Screeningová mamografie	10 382
Počet biopsií	143
Počet benigních nálezů	93
Počet maligních nálezů	50
Věk při dg. C50	
Průměr (SD)	56,6 (6,0)
Medián	56,3
Min./max.	46/69

U screeningových programů se očekává záchyt nižších klinických stádií tumorů včetně procentuálního nárůstu zachycení TIS stádií. Naše výsledky jsou v relaci s tímto předpokladem. (Tab. 4)

Tab. 4: Stadium zachycených karcinomů.

pTis	3 (6%)
pT1a	1 (2%)
pT1b	6 (12%)
pT1c	28 (56%)
pT2	10 (20%)
pT3	1 (2%)
Neurčeno (pacientka léčena mimo MOÚ)	1 (2%)
Celkem	50 (100%)

Účast žen ve screeningu

Jedním z velmi důležitých faktorů, ovlivňujících zcela zásadně úspěšnost či neúspěšnost jakéhokoliv screeningového programu je účast cílové skupiny. V našem regionu je prozatím účast žen na screeningovém mamografickém programu velmi dobrá. Účast necelých 62% žen ze všech, které jsou na brněnsku ve věkových kategoriích od 45 do 69, lze v prvním roce preventivního sledování považovat za vysokou. Nepochybně se na tom přímo podílí zodpovědnost zejména soukromých gynekologů brněnského regionu. (Tab. 5, 6, 7)

Tab. 5: Celkový počet žen ve věku 45–69 let v Brně.

Brno-okres	25 038
Brno-město	66 415
Brno – celkem	91 453

Tab. 6: Počet vyšetřených žen.

MOÚ	10 380
FP Obilní	6 184
G-Medica	6 114
Femina	5 653
Celkem	28 145

Tab. 7: Balance v Brně.

Celkem žen	91 453
...1. rok	45 727
Celkem vyšetřeno	28 145 (61,5 %)

Závěr

Mamografický screening je kontinuálně běžící program na více než padesáti mamografických pracovištích České republiky. Jeho první výsledky po ročním průběhu v Masarykově onkologickém ústavu potěšitelně odpovídají statistickým výstupům většiny evropských států, které realizují MG screeningový program řadu let až desetiletí.

Literatura

- Botha J.L., Bray F. et al.: Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. Eur J Cancer. 2003 Aug;39(12):1718-29.
- De Wolf C., Perry N. et al.: European Guidelines for Quality Assurance in Mammography screening. 2nd edn., 1996, Luxembourg.
- Macháček J.: Současnost a možnosti onkologické prevence. Zdravotnické noviny, 51, 2002, č. 36, příloha Lékařské listy, s. 15–16.
- NIH Consensus Development Conference on Breast Cancer Screening for Women Age 40–49. JNCI Monograph 1997, ISBN 0-19-922326-2.

- Shapiro S., Coleman E. A., Broeders M. et al.: Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. Int. J. Epidemiol. 1998 Oct;27(5):735-42.
- Tabar L., Fagerberg G., Gad A. et al.: Reduction in breast cancer mortality by mass screening with mammography: First results of a randomized trial in two Swedish counties. Lancet 1985, i:829-32.
- Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, částka 11, říjen 2002.
- Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR č. 372 /2002 Sb.

LÉČEBNÝ ÚSPĚCH ONKOLOGICKÉ LÉČBY PACIENTŮ V DLOUHODOBÉ REMISI HODGKINOVY CHOROBY LÉČENÝCH V LETECH 1980–1999 NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE

TREATMENT SUCCESS IN A COHORT OF PATIENTS WITH HODGKIN DISEASE TREATED DURING 1980–1999 AT THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC ONCOLOGY, UNIVERSITY HOSPITAL MOTOL, PRAGUE, CZECH REPUBLIC

RADVANSKÁ J., SLABÝ K.*, HLADÍKOVÁ M.†, KOUTECKÝ J., KODET R.***, PŘIBYLOVÁ O.††, RADVANSKÝ J.*

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE UK 2. LF A FNM

*KLINIKA TĚLOVÝCHOVNÉHO LÉKAŘSTVÍ UK 2. LF A FNM

**ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY UK 2. LF A FNM

†ÚSTAV LÉKAŘSKÉ INFORMATIKY UK 2. LF

††ONKOLOGICKÁ KLINIKA 1. LF A VFN

Souhrn: Východiska: Léčba dětských a adolescentních pacientů s Hodgkinovou chorobou proti pacientům dospělým je poněkud odlišná. Léčebnou strategií je nutné optimalizovat na co největší celkové přežití při minimalizaci relapsů a sekundárních nádorů a při zachování co nejvyšší kvality života s minimem pozdních následků. **Typ studie a soubor:** Retrospektivní studie hodnotí úspěšnost léčby a výskyt závažných komplikací u všech 347 pacientů s Hodgkinovou chorobou mladších 19 let, léčených na jediném pracovišti v letech 1980–1999 léčebnými protokoly CVPP, ABVD, VEPA nebo VAMP, COPP/ABVD, DBVE-PC, vždy spolu s radioterapií. **Metody a výsledky:** Léčebný úspěch byl dokumentován pomocí Kaplan-Meierových funkcí přežití, a to jako celkové přežití (overall survival) i „přežití bez události“ (event-free survival). Pětileté celkové přežití se pohybuje podle použitého léčebného protokolu od 92,7% (SE 3,5%) u CVPP do 96,5% (SE 3,4%) u DBVE-PC. Revizí histopatologického typu u 40 pacientů s dříve nejasným výsledkem jsme zjistili, že dva pacienti měli non-Hodgkinský lymfom a byli tedy podle aktuálních kritérií léčeni neadekvátním protokolem. Onkologické události (events) zahrnují 30 úmrtí, z toho dvě na akutní lymfatickou leukemii, dvě na srdeční selhání, jedno na kardiomyopatii, ostatní na progresi choroby. Z pacientů v dlouhodobé remisi 16 pacientů mělo relaps (v rozmezí 0,1 - 19,4 roku po první remisi) a dva pacienti papilokarcinom štítné žlázy (10,6 a 11,2 roku od ukončení léčby). **Závěry:** Naše výsledky ukazují velmi příznivý léčebný úspěch pro pacienty s 1. a 2. klinickým stadiem při použití protokolu COPP/ABVD, srovnatelný s výsledky multicentrické studie HD-90. Dodnes používaný protokol DBVE-PC nemá proti COPP/ABVD lepší léčebný úspěch pro 1. a 2. klinické stadium a jen naznačeně lepší trend (nesignifikantní) pro 3. a 4. stadium, a to při použití Etoposidu, tedy s vyšším rizikem vzniku sekundární malignity – leukemie. Z rozboru výsledků a jejich porovnání s písemnictvím vyplývá možnost snížit dávky radioterapie u pacientů s 1. a 2. klinickým stadiem bez „bulky disease“.

Klíčová slova: Hodgkinova choroba v dětství a dospívání, léčba, přežití, sekundární malignita

Summary: Background: The treatment strategy of Hodgkin Disease (HD) in children differs from that in adults. The goals of therapy are to optimize overall survival (OS) as well as event-free survival (ES). Maintaining a good quality of life with minimal long-term sequelae is desirable. **Study Design:** Our study retrospectively evaluated the success of therapy and the incidence of serious late complications in a cohort of 347 patients with HD up to 19 years of age at the time of diagnosis. All patients receiving primary treatment for HD at our hospital between 1980 and 1999 were evaluated. All patients were treated with one of the following five protocols: 1. CVPP, 2. ABVD, 3. VEPA or VAMP, 4. COPP/ABVD, 5. DBVE-PC. All patients were also treated with radiotherapy. **Results:** The success of the therapy was evaluated by Kaplan-Meier functions of OS and ES. Five year OS ranged from 92.7% (SE. 3.5%) using CVPP to 96.5% (SE 3.4%) using DBVE-PC. Re-evaluation of histopathology in 40 patients with uncertain classification at the time of diagnosis found that two patients actually had Non-Hodgkin lymphoma, and thus in retrospect were treated with the wrong therapy. Adverse events included 30 deaths, including two cases of acute lymphoblastic leukemia, two cases of heart failure, and one case of cardiomyopathy. Twenty five patients died from the progression of disease. In survivors, there were 16 relapses (0.1 - 19.4 y after first remission) and two cases of papillocarcinoma of the thyroid (10.6 and 11.2 year after remission). **Conclusions:** Treatment was very successful in patients with clinical stage I and II HD using the COPP/ABVD protocol, and was comparable to the results of the multi-center „HD-90“ study. The latest protocol using DBVE-PC compared to COPP/ABVD did not show better results for stages I and II as to OS and ES, but showed a non-significantly better trend for OS in stage III and IV. Our findings concur with those reported in the literature, in that the use of Etoposide increased the risk of secondary leukemia without improving OS. Our findings, as well as a comparison of our results to those of other centers, also suggest that it may be appropriate to treat HD stage I and II in the absence of bulky disease with lower doses of radiotherapy.

Key Words: Hodgkin's disease in childhood and adolescence, treatment, survival, secondary malignancies

Úvod

Hodgkinova choroba (MH) zůstává v popředí zájmu onkologů dětského i dospělého věku, je heterogenní nemocí rozpadající se

zřejmě na více etiopatogenetických jednotek, lišících se svým průběhem i prognózou. Její léčba musí mít tedy také různou taktiku a lze proto zákonitě očekávat i rozdílné pozdní následky léčby.

Teprve v nedávné době se dosáhlo konsensu, že jde o malignitu lymfoidní řady, pravděpodobně s identickou kmenovou buňkou (1). Je i nadále klasifikována do čtyř histopatologických typů. Postupně se odkrývají cesty, kterými jsou Reedovské-Sterbergovy buňky vyřazovány z apoptózy. Mechanismy budou pravděpodobně rozdílné pro dětský a adolescentně adultní typ MH (2).

Léčebný úspěch se významně zlepšil za posledních 30–40 let změnou léčebné strategie. Krátkodobé a střednědobé přežití u MH v dětském a adolescentním věku stouplo natolik, že v současnosti více než u 90% pacientů lze dosáhnout dlouhodobého přežití (3). Mění se strategie léčby v závislosti na identifikaci rizikových podskupin jsou předmětem řady prací, např. Potter et al. (4). Rozsáhlé zahraniční studie ale ukázaly vysokou incidenci pozdních následků s dominancí sekundárních malignit a také četná rezidua, zhoršující kvalitu života (5–8).

Cíl práce

Na relativně homogenní skupině všech pacientů s MH z České republiky, léčených na jediném pracovišti v posledních dvou dekádách, ukázat úspěšnost léčby a její závislost na klinickém stadiu, histopatologickém typu, použité chemoterapii. Ověřit počet a strukturu onkologických událostí (za událost se považuje úmrtí, relaps, sekundární malignita) a zjistit příčiny smrti jiné než progresse choroby.

„Nonfatal“ pozdní následky léčby budou předmětem jiného sdělení.

Materiál a metody

Měřená skupina

Do základního souboru pacientů jsme zařadili všechny pacienty Kliniky dětské onkologie UK 2. LF a FN Motol, přijaté k léčbě mezi 1. 1. 1980 a 31. 12. 1999, kteří splňují následující kritéria:

1. u pacienta byla diagnostikována MH jako primární onkologické onemocnění (vylučuje MH v podobě sekundární malignity)
2. v době hospitalizace občan České republiky
3. nebyl rozléčen podle jiného léčebného schématu na jiném pracovišti

Průřezová studie byla uzavřena k datu 31. 3. 2003.

Sledované parametry

Databáze individuálních dat vychází z klinické databáze a archivu mateřského pracoviště a archivů radiologických pracovišť, kde pacienti podstoupili radioterapii. Do databáze byly zpracovány údaje následujících kategorií:

- identifikační údaje, pohlaví, výška, hmotnost,
- časové zařazení: datum stanovení diagnózy, začátku a konce léčby, případně datum relapsu a ukončení jeho léčby, datum případného úmrtí,
- ověření, zda pacienti k datu uzavření studie žijí, probíhalo po čtyřech liniích: a) pozvání na kontrolní průřezové vyšetření, b) klinická a ambulantní data mateřského pracoviště, c) kontakt ošetřujícího lékaře, d) zpětná anonymní verifikace z národní onkologické databáze,
- klinické stadium, histopatologický typ podle tehdejšího hodnocení,
- přítomnost B symptomů,
- v době stanovení diagnózy: krevní obraz, vybrané biochemické markery (ceruloplasmin, orosomukoid), celková bilirubina,
- typ léčby podle jednoho z pěti chemoterapeutických protokolů (viz tabulka č. 1). V případě, že původně plánovaný protokol nemohl být dodržen v původním rozsahu, byl označen za „nestandardní“ (NS). Příčiny vzniku NS protokolu byly dvě: progresse či relaps onemocnění ještě během léčby (změna chemoterapie), pacient špatně toleroval léčbu (trvající dřeňové útlumy, alergická reakce, závažné neurologické komplikace).

Dávka radioterapie (RT) na jednotlivé oblasti (krk, mediastinum, břicho, inguiny). RT byla zjišťována individuálně z chorobopisů, pro přesnější lokalizaci chybí kompletní podklady. Ti pacienti, kteří měli zářený krk i mediastinum, měli zářené i axily („mantle field“). V průběhu studie se také zásadně změnila technika RT: 1980–1993 kobaltový zářič (průměrná dávka na mediastinum 37 Gy), 1994–1999 lineární urychlovač (průměrná dávka na mediastinum 23,5 Gy).

Tabulka 1: Chronologicky řazené typy chemoterapie používané v letech 1980–1999.

Typ chemoterapie (období dominantního použití)	Cytostatika	Délka chemoterapie (dle klinického stadia)
CVPP (1980–1989)	Cyklofosamid, Vinblastin, Prokarbazin, Prednison	6–24 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
ABVD (1990–1993)	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	6–12 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
VAMP-VEPA (1993–1996)	Vinblastin, Etoposid, Adriamycin, Prednison (nepřiznává prognóza, vyšší stadium) Vinblastin, Adriamycin, Methotrexat, Prednison (přiznává prognóza nižší stadium)	6 měsíců (VEPA) 4 měsíce (VAMP) (bez radioterapie, která následovala)
COPP/ABVD (1996–1998)	Cyklofosamid, Vinkristin (Onkovin), Prokarbazin, Prednison/Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	4–8 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
DBVE-PC (1998–1999)	Doxorubicin, Bleomycin, Vinkristin, Etoposid, + Prednison, Cyklofosamid (nepřiznává prognóza, vyšší stadium)	2–6 měsíců (bez radioterapie, která následovala)

Statistické zpracování

Léčebný úspěch byl dokumentován pomocí Kaplan-Meierových funkcí přežití, a to celkového přežití (overall survival, OS) a „přežití bez události“ (eventfree survival, EFS). Doba přežití byla počítána od začátku terapie do data zjištění současného zdravotního stavu pacienta nebo do úmrtí. U dvou zemřelých poraněním byl den jejich úmrtí počítán za den ukončení sledování (cenzorováno).

Log Rank statistika testuje shodu funkcí přežití ve dvou nebo více skupinách. Pro více než dvě skupiny se používá ve dvou krocích. V prvním kroku testujeme nulovou hypotézu, že ve všech skupinách jsou funkce přežití shodné. Při zamítnutí nulové hypotézy (celková signifikance $p < 0,05$) testujeme proti sobě jednotlivé dvojice skupin.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto celkem 347 pacientů, z toho 196 mužů (56,5%) a 151 žen (43,5%). Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl 12,2 roku (směrodatná odchylka 4,25, rozsah 1,2–18,9). V klinickém stadiu 1 bylo 93 (26,8%) pacientů, v klinickém stadiu 2 bylo 126 (36,3%), v klinickém stadiu 3 bylo 105 (30,3%) a v klinickém stadiu 4 bylo 23 (6,6%).

Ze 30 zemřelých ze zdravotní příčiny zemřelo na progresi choroby 25 pacientů (83,3% zemřelých), zbylých 5 pacientů zemřelo z těchto příčin:

- pacient zemřel na náhlé selhání levého srdce. Léčen CVPP, po 1,4 roce pro relaps léčen CVPP. Radioterapie kobaltovým zářičem 36 Gy na krk, 56 Gy na mediastinum. Dva roky po uvedení do remise prodělal myokarditidu. Po dalších 7 letech v remisi zemřel na náhlé selhání levého srdce se sekčním nálezem prudce zhoršené vrozené aortální stenózy (v době onkologické léčby byla hemodynamicky nevýznamná). Dlouhodobě léčen pro obezitu s hypertenzí.
- pacient zemřel během onkologické léčby na selhání levého srdce. Sekčně dilatace levé komory při vrozené hemodynamicky významné aortální stenóze. Terapie VEPA. Radio-

- terapie 25 Gy lineárním urychlovačem na krk, mediastinum a břicho.
- pacient zemřel na dilatační kardiomyopatii. Původně léčen schématem CVPP – 6 sérií. Po přetrvávající ložisko ve slezině změna chemoterapie na ABVD: 8 cyklů ABVD tedy 240 mg/m2 adriamycinu. Po progresi ložiska ve slezině léčen Mitoxantronem. Radioterapie kobaltovým zářičem 40 Gy krk, 40 Gy mediastinum 30 Gy břicho, 30 Gy inguiny. Poté 8 let v remisi, zemřel před transplantací srdce a plic.
 - pacient zemřel po 5,6 letech dlouhodobé remise na postupně (měsíce) se horšící myelodysplastický syndrom, nakonec s již manifestní akutní lymfatickou leukémií. Léčba CVPP. Radioterapie kobaltovým zářičem 40 Gy krk, 40 Gy mediastinum.
 - pacient léčený protokolem DBVE-PC, lineárním urychlovačem 21 Gy krk, 25 Gy mediastinum, po 1,4 letech remise diagnostikována akutní lymfoblastická leukemie, na kterou zemřel po 0,7 roce léčby.

Tabulka 2: Počet pacientů léčených jednotlivými protokoly.

Protokol	Počet pacientů (%)
Pouze zářen	1 (0,3%)
CVPP	132 (38,0%)
ABVD	79 (22,8%)
VAMP-VEPA	55 (15,9%)
COPP/ABVD	51 (14,7%)
DBVE-PC	29 (8,4%)

Tabulka 3: Průměrné dávky záření na jednotlivé oblasti a procentuální zastoupení dávek ≥ 40Gy a dávek < 25 Gy.

Oblast	Počet pacientů	Průměrná dávka [Gy]	Směrodatná odchylka	<25 Gy	≥40Gy
Krk	315	31,65	8,75	37,8%	39%
Mediastinum	246	31,96	8,18	38,3%	40,2%
Břicho	115	29,35	9,08	49,57%	27,8%
Inguiny	107	29,5	8,38	48,6%	27,1%

Tabulka 4: Věková charakteristika souboru.

	Průměr (roky)	Směrodatná odchylka	Medián	Rozsah
Doba od ukončení léčby	8,93	5,02	9,01	0,00–20,54
Doba léčby základního onemocnění	1,00	0,64	0,75	0,22–3,65
Věk v době onemocnění	12,19	4,25	13,25	1,22–18,98
Věk v době průřezové studie nebo úmrtí	22,46	5,75	22,73	1,45–33,18

Tabulka 5: Onkologické události.

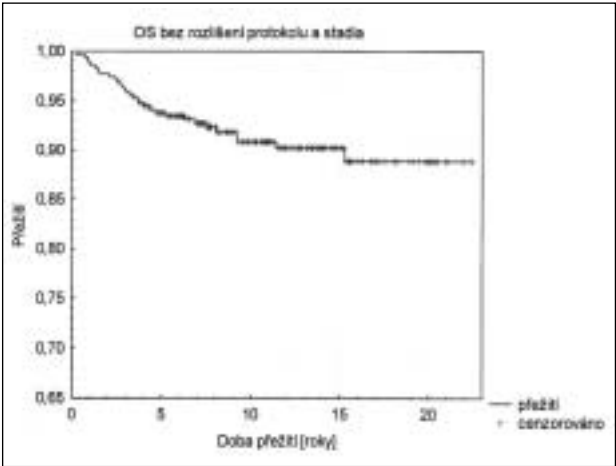
Událost	Počet
Úmrtí	30
Relaps, žije	16
Sekundární maligní nádor, žije	2 (oba papilokarcinom štítné žlázy)

Přežití bez rozlišení protokolu a stadia

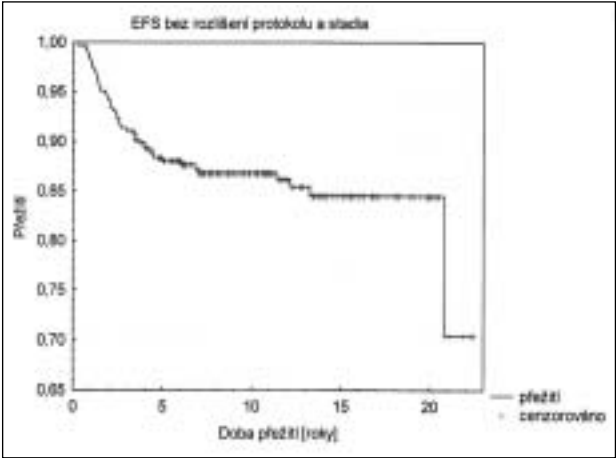
Tabulka 6: OS a EFS bez rozlišení protokolu a klinického stadia.

	Přežití 1 rok (standardní chyba)	Přežití 5 let (standardní chyba)	Přežití 10 let (standardní chyba)
OS	98,85% (0,55%)	93,86% (1,3%)	90,87% (1,7%)
EFS	98,27% (0,7%)	88,03% (1,7%)	86,85% (1,9%)

Obrázek 1: Kaplan-Meierova funkce přežití OS bez rozlišení protokolu a klinického stadia, N = 347, počet úmrtí = 30.



Obrázek 2: Kaplan-Meierova funkce přežití EFS bez rozlišení protokolu a klinického stadia, N = 347, počet událostí = 48.



Přežití podle jednotlivých protokolů

Tabulka 7: Parametry funkce přežití podle jednotlivých protokolů bez rozlišení klinického stadia (jeden pacient léčen pouze radioterapií).

Protokol	Počet sledovaných	Počet úmrtí (Počet cenzorovaných)	Počet událostí (Počet cenzorovaných)	Max. doba sledování
CVPP	132	16 (116)	26 (106)	22,4
ABVD	79	7 (72)	10 (69)	13,5
VAMP-VEPA	55	4 (51)	7 (48)	9,7
COPP/ABVD	51	2 (49)	3 (48)	12,8
DBVE-PC	29	1 (28)	1 (28)	5,1

Tabulka 8: OS podle jednotlivých protokolů bez rozlišení klinického stadia.

Protokol	OS 1 rok (Standardní chyba)	OS 5 let (Standardní chyba)	OS 10 let (Standardní chyba)
CVPP	98,48% (1,06%)	93,94% (2,1%)	89,34% (2,7%)
ABVD	98,73% (1,26%)	92,35% (3,0%)	91,02% (3,2%)
VAMP-VEPA	98,18% (1,8%)	92,73% (3,5%)	
COPP/ABVD	100%	96,08% (2,7%)	96,08% (2,7%)
DBVE-PC	100%	96,55% (3,4%)	

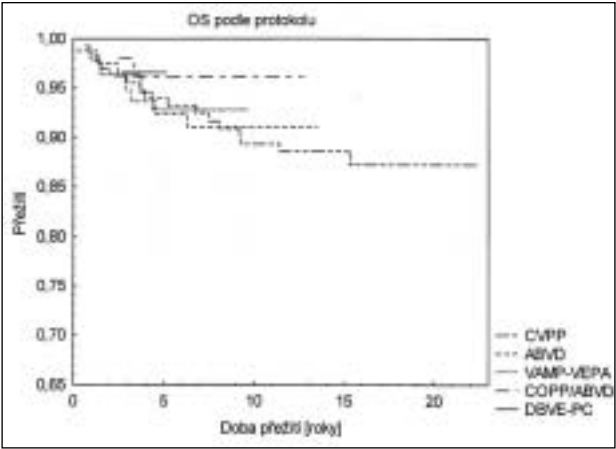
Porovnání funkcí přežití OS pro jednotlivé terapie bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti funkcí přežití pro všechny terapie se nezamítá, signifikance $p=0,86$, Log Rank statistika = 1,3. Také všechna párová srovnání dvojic terapií jsou nesignifikantní (všechna $p>0,35$).

Tabulka 9: EFS podle jednotlivých protokolů bez rozlišení klinického stadia.

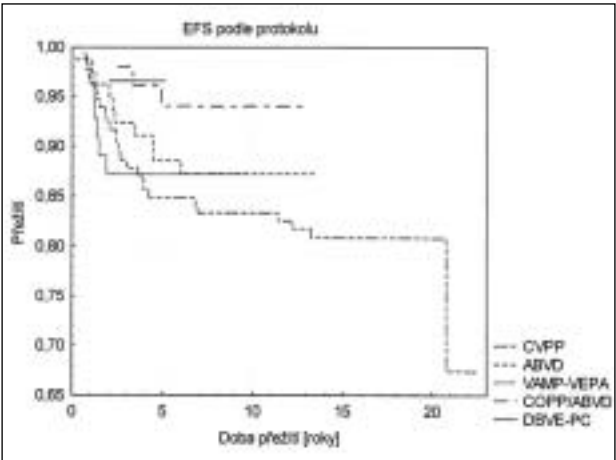
Protokol	EFS 1 rok (Standardní chyba)	EFS 5 let (Standardní chyba)	EFS 10 let (Standardní chyba)
CVPP	96,97% (0,75%)	84,85% (3,1%)	83,3% (3,3%)
ABVD	98,73% (1,26%)	88,55% (3,6%)	87,23% (3,8%)
VAMP-VEPA	98,18% (1,8%)	87,27% (4,5%)	
COPP/ABVD	100%	94,03% (3,3%)	94,03% (3,3%)
DBVE-PC	96,55% (3,4%)	96,55% (3,4%)	

Porovnání funkcí přežití EFS pro jednotlivé protokoly bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti funkcí přežití pro všechny terapie se nezamítá, signifikance $p=0,27$, Log Rank statistika = 5,17. Také všechna párová srovnání dvojic terapií jsou nesignifikantní, nejvíce se signifikanci blíží COPP/ABVD versus CVPP $p=0,08$, dále DBVE-PC versus CVPP $p=0,13$.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova funkce přežití OS podle protokolu bez rozlišení klinického stadia.



Obrázek 4: Kaplan-Meierova funkce přežití EFS podle protokolu bez rozlišení klinického stadia.



Přežití podle jednotlivých stadií

Tabulka 10: Parametry funkce přežití podle jednotlivých klinických stadií bez rozlišení protokolu.

Stadium	Počet sledovaných	Počet úmrtí (Počet cenzorovaných)	Počet událostí (Počet cenzorovaných)	Max. doba sledování
1	93	3 (90)	8 (85)	21,95
2	126	9 (117)	14 (112)	21,83
3	105	12 (93)	19 (86)	22,42
4	23	6 (17)	7 (16)	19,85
1+2	219	12 (207)	22 (197)	21,85

Tabulka 11: Výsledky funkce přežití OS podle jednotlivých klinických stadií bez rozlišení protokolu.

Stadium	OS 1 rok (Standardní chyba)	OS 5 let (Standardní chyba)	OS 10 let (Standardní chyba)
1	100%	97,84% (1,5%)	96,33% (2,1%)
2	99,21% (0,8%)	96,8% (1,6%)	92,7% (2,5%)
3	99,05% (0,95%)	90,2% (2,63%)	88,5% (3,35%)
4	91,3% (4,3%)	78,3% (8,6%)	67,1% (12,7%)

Porovnání funkcí přežití OS pro jednotlivá stadia bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti přežití pro všechna stadia se zamítá s vysokou signifikancí $p=0,0003$, Log Rank statistika = 18,8.

Tabulka 12: Log Rank test, párové srovnání OS pro jednotlivá stadia (n.s. = nesignifikantní).

Stadium 1 vs stadium 2	$p=0,21$ (n.s.)
Stadium 1 vs stadium 3	$p=0,02$
Stadium 2 vs stadium 3	$p=0,15$ (n.s.)
Stadium 1 vs stadium 4	$p<0,00005$
Stadium 2 vs stadium 4	$p=0,0007$
Stadium 3 vs stadium 4	$p=0,03$

Tabulka 13: Výsledky funkce přežití EFS podle jednotlivých klinických stadií bez rozlišení protokolu.

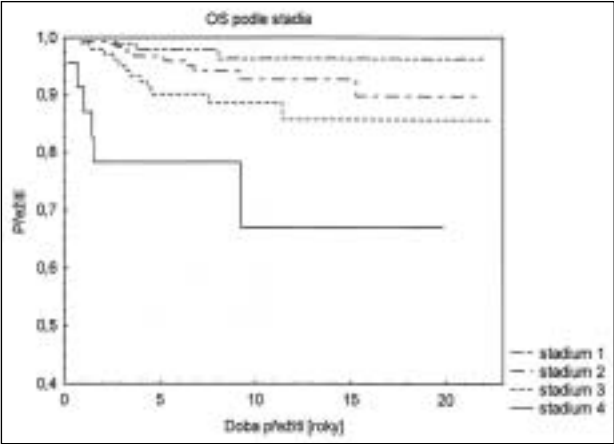
Stadium	EFS 1 rok (Standardní chyba)	EFS 5 let (Standardní chyba)	EFS 10 let (Standardní chyba)
1	100%	92,46% (2,7%)	92,46% (2,7%)
2	98,4% (1,1%)	89,56% (2,7%)	88,58% (2,9%)
3	99,05% (0,95%)	84,3% (3,6%)	82,9% (3,8%)
4	86,96% (7,0%)	78,3% (8,6%)	70,4% (10,7%)
1+2	99,09% (0,6%)	90,8% (1,96%)	90,22% (2,0%)

Porovnání funkcí přežití pro jednotlivá stadia bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti přežití pro všechna stadia se zamítá s vysokou signifikancí $p=0,0057$, Log Rank statistika = 12,6.

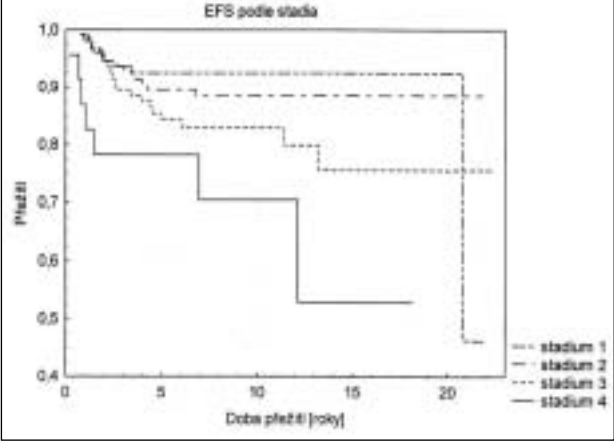
Tabulka 14: Log Rank test, párové srovnání EFS pro jednotlivá stadia (n.s. = nesignifikantní).

Stadium 1 vs stadium 2	$p=0,49$ (n.s.)
Stadium 1 vs stadium 3	$p=0,046$
Stadium 1 vs stadium 4	$p=0,0008$
Stadium 2 vs stadium 3	$p=0,1$ (n.s.)
Stadium 2 vs stadium 4	$p=0,005$
Stadium 3 vs stadium 4	$p=0,11$ (n.s.)

Obrázek 5: Kaplan-Meierova funkce přežití OS podle stadia bez rozlišení protokolu.



Obrázek 6: Kaplan-Meierova funkce přežití EFS podle stadia bez rozlišení protokolu.



Přežití pacientů s klinickým stadiem 1+2 podle jednotlivých protokolů

Tabulka 15: Parametry funkce přežití podle jednotlivých protokolů pro klinické stadium 1+2 (jeden pacient léčen pouze radioterapií).

Protokol	Počet sledovaných	Počet úmrtí	Počet cenzorovaných	Max. doba sledování
bez rozlišení protokolu	219	12	207	21,95
CVPP	100	8	92	21,95
ABVD	44	2	42	13,1
VAMP-VEPA	43	1	42	9,2
COPP/ABVD	17	0	17	6,96
DBVE-PC	14	1	13	4,7

Tabulka 16: Výsledky funkce přežití OS podle jednotlivých protokolů klinické stadium 1+2.

Protokol	Přežití 1 rok (standardní chyba)	Přežití 5 let (standardní chyba)	Přežití 10 let (standardní chyba)
bez rozlišení protokolu	99,5% (0,5%)	97,2% (1,1%)	94,2% (1,7%)
CVPP	99,0% (0,99%)	97,0% (1,7%)	92,95% (2,6%)
ABVD	100%	97,73% (2,25%)	95,4% (3,2%)
VAMP-VEPA	100%	97,67% (2,3%)	
COPP/ABVD	100%	100%	
DBVE-PC	100%	4,7 roku 92,7% (6,8%)	

Přežití podle histopatologického typu
Porovnání funkcí přežití OS a EFS pro jednotlivé histopatologické typy bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti přežití pro všechny typy zvláště pro každé klinické stadium se zamítá pouze pro klinické stadium 1 ($p < 0,005$). Vzhledem k tomu, že v některých případech nebylo možné v době stanovení diagnózy určit přesně histopatologický typ, rozhodli jsme se v těchto případech a také u typu 4 provést revizi nálezů a opětovnou typizaci s přihlédnutím ke klasifikaci WHO z roku 2001 (9) a s použitím imunohistochemických metod dříve nedostupných. Materiál pro vyšetření byl k dispozici ve 40 případech z 50. Ve dvou se podle aktuální typizace nejednalo o MH, ale o non-Hodgkinský lymfom. Typ 4 byl reklasifikován v 10 případech (v pěti případech na typ 2, ve čtyřech na typ 3, v 1 případě byl nález nejistý, ale jednalo se o klasický typ MH, a to buď typ 2 nebo 3). U 15 pacientů, kdy se původně výsledek nepodařilo získat, aktuální typizace ukázala typ 1 v 1 případě, typ 2 ve 4 případech, typ 3 v 10 a bez přesnějšího zařazení u 4 nemocných.

Diskuse

Srovnání našich výsledků s úspěchem léčby jiných pracovišť má řadu úskalí, mezi která patří zejména ne zcela srovnatelné věkové rozložení v době stanovení diagnózy, zastoupení jednotlivých klinických stadií, typ použitého léčebného protokolu včetně radioterapie a také kalendářní rok léčby jako ukazatel pokročilosti diagnostické techniky. Za prioritní pokládáme vysoké celkové přežití při rozumně minimalizovaném riziku, zejména potenciálně fatálních onkologických událostí. Srovnatelnou skupinu pro úspěch naší původní léčby 80. let tvoří pacienti z Toronta (10). Soubor tvoří 57 pacientů do 17 let léčených protokolem MOPP+RT, 5leté OS je 89% a 10leté OS je 85%, což je o 5%, respektive 4% horší výsledek než naše 100 členná skupina léčená CVPP o dekádu později. Poměrně reprezentabilní srovnávací skupinou pro nejnovější výsledky je sice multicentrická, ale lokalitou nám blízká studie německo-rakouská HD-90 (11). Soubor má 578 pacientů léčených v letech 1990–1995 kombinací Vinkristinu, Prednisonu, Adriamycinu a Prokarbazinu u dívek a Etoposidu u chlapců, spolu s radioterapií u všech pacientů. Dosáhli 5-leté OS 98% a EFS 91%. U podskupiny 275 pacientů s 1. a 2. klinickým stadiem je 5-leté OS 100%. Naše výsledky ze stejného období jsou o něco horší. Kombinace VAMP-VEPA používaná ve stejné době u nás má 5-leté OS o 5,3% nižší, i poslední používaná kombinace je ještě téměř 1,5% pod úrovní multicentrické studie. U podskupiny pacientů s prvním a druhým stadiem jsme již dosáhli identických výsledků kombinací COPP/ABVD, bez rizika potenciálních fatálních sekundárních leukemií po Etoposidu. Tato kombinace má proti rakouským autorům sice o 2% nižší OS (což zřejmě při daných počtech pacientů a standardních chybách průměru jednotlivých výsledků nebude rozdíl statisticky významný), ale má identické i OS desetileté, o 3% lepší EFS, bez jediné další onkologické události v desetiletém EFS. Jedním z podstatných motivů autorů studie HD-90 pro rozlišení terapie pro chlapce a dívky byla snaha předejít u chlapců poškození gonád. V této souvislosti je ovšem nutno vzít v úvahu také zvýšené dlouhodobé riziko alternativního řešení (Etoposid) versus benefit moderní reprodukční medicíny (odběr nezralé tkáně varlat, odběr spermatu po elektrické stimulaci v krátkodobé anestezii). Jeden ze dvou pacientů z našeho souboru, kteří zemřeli na sekundární leukemii, byl pacient léčený Etoposidem. Výskyt sekundárních maligních nádorů souboru je až nápadně malý. Srovnání rizika sekundární malignity lze získat z práce Munkera et al. (12), u níž z 20leté studie pacientů léčených v Mnichově v letech 1974–1994 vychází pro kategorii 192 pacientů s MH vzniklé ve věku 4–19 let absolutní riziko 30,8 na 10 000 „person-years“ odstupu od léčby. V naší studii jsme

zaznamenali absolutní riziko 11,2 na 10 000 „person-years“, tedy téměř třikrát nižší. Ve výše uvedené studii torontských autorů je po zhruba stejné době sledování sekundární malignity u 7 ze 110 pacientů. V naší studii jsme zaznamenali malignitu u 4 ze 347 pacientů, tedy opět násobně méně často. Ženy z našeho souboru se ale již pomalu blíží prahu prudkého zvýšení rizika výskytu karcinomu mammy. Podle recentní multicentrické studie (13) se vyskytlo již 20 karcinomů mammy u 763 žen, které onemocněly v letech 1965–1994 do 17 let věku a měly přežít delší než jeden rok. V naší studii je identický počet žen 129 a lze tedy v době kolem roku 2015 očekávat výskyt prvních zhruba 3 karcinomů mammy také v naší skupině (přibližný odhad při stejné incidenci). Podrobný návrh preventivních vyšetření jsme již publikovali (14).

Závěr

Výsledky naznačují, že:

- Rozdíl mezi jednotlivými typy chemoterapie použitými na našem pracovišti není ještě pro žádnou dvojici statisticky signifikantní, a to ani při relativně velkém počtu pacientů. Na statisticky signifikantní potvrzení výsledků je ještě brzy – statistické postupy musí brát v úvahu míru nejistoty při malém odstupu od léčby zejména u dvou posledních sku-

pin chemoterapie (COPP/ABVD, DBVE-PC), léčebný úspěch však přesto vykazuje s nověji používanými postupy jasně vzestupný trend se vzestupem celkového 5 letého přežití z 93% na 96,5%.

- Naše výsledky ukazují velmi příznivý léčebný úspěch pro pacienty s 1. a 2. klinickým stadiem při použití protokolu COPP/ABVD, srovnatelný s výsledky multicentrické studie HD-90.
- Nejnověji použitý protokol DBVE-PC nemá proti COPP/ABVD lepší léčebný úspěch pro 1. a 2. stadium a jen lehce lepší, zcela nesignifikantní trend pro 3. a 4. stadium, a to při použití Etoposidu, tedy s vyšším rizikem sekundární malignity – leukemie.
- Podle výsledků jiných autorů lze uvažovat o vynechání RT při terapii COPP/ABVD v případě 1. či 2. stadia bez „bulky“ choroby (15) – jejich 5-leté OS při COPP/ABVD+RT jen při „bulky disease“ je identický s naší skupinou léčenou COPP/ABVD+RT. Identické 10-leté OS jako naše výsledky pacientů léčených COPP/ABVD vychází Stanfordské skupině (16) u pacientů léčených ABVD/MOPP, ale se schématem s nižší dávkou radioterapie.

Poděkování

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR reg. č. NC/6756-3.

Literatura

1. Koppers R, Klein U, Schwering I, Distler V, Brauner A, Cattoretti G, et al. Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. *J Clin Invest* 2003;111(4):529-37.
2. Young L, Linch D. Hodgkin's Lymphoma: The Lancet; 2003.
3. Donaldson SS, Hancock SL, Hoppe RT. The Janeway lecture. Hodgkin's disease—finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am* 1999;5(6):325-33.
4. Potter R. Paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1466-74; discussion 1474-6.
5. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-51.
6. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, Greenwald CA, Shah A, Luo X, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3592-600.
7. Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(10):732-41.
8. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618-29.
9. Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification

of tumours. In: Kleihues PSLH, editor. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARCPress; 2001. p. 237-252.

10. Jenkin D, Doyle J, Berry M, Blanchette V, Chan H, Doherty M, et al. Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy. Late results and toxicity. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(4):265-72.
11. Schellong G. Pediatric Hodgkin's disease: treatment in the late 1990s. *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S115-9.
12. Munker R, Grutzner S, Hiller E, et al. Second malignancies after Hodgkin's disease: the Munich experience. *Ann Hematol* 1999;78(12):544-54.
13. Travis LB, Hill DA, Dore GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama* 2003;290(4):465-75.
14. Danes J, Cervenková J, Kutilová J. Riziko karcinomu prsu u žen léčených v mladém věku pro m. Hodgkin. Návrh dispenzarizace. *Čes. Radiol.* 2003;57(5):252-6.
15. Yaniv I, Saab A, Cohen IJ, Goshen Y, Loven D, Stark B, et al. Hodgkin disease in children: reduced tailored chemotherapy for stage I-II disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(1):76-80.
16. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2160-6.

LEPTOMENINGEÁLNA INFILTRÁCIA AKO INICIÁLNY PREJAV KARCINÓMU PLŮC

LEPTOMENINGEAL CARCINOMATOSIS AS THE PRESENTING MANIFESTATION OF LUNG CANCER.

MEGO M., PIEŠŤANSKÁ G., UHRÍN I., HLAVATÁ Z., OBERTOVÁ J., SYČOVÁ-MILÁ Z., MARDIAK J.

NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, INTERNÁ KLINIKA, BRATISLAVA – SK

Súhrn: Leptomeningeálna karcinomatóza sa klinicky prejavuje približne u 8% pacientov s metastatickým nádorom. Ako iniciálna manifestácia karcinómu akéhokoľvek typu je extrémne zriedkavá. Najčastejšími tumormi spojenými s týmto stavom sú malobunkový karcinóm pľúc, karcinóm prsníka a malígný melanóm. V prezentovanej kazuistike referujeme 69 ročnú pacientku s leptomeningeálnou karcinomatózou, diagnostikovanou cytologickým vyšetrením cerebrospinálneho likvoru a potvrdenú MRI mozgu. Pacientka bola liečená radioterapiou avšak bez klinického efektu. Napriek extenzívnemu vyšetrovaniu sa intra vitam nepodarilo detekovať primárny tumor. Autopsiou bol odhalený adenokarcinóm pľúc s bronchioloalveolárnymi črtami. Priebeh ochorenia a prognóza je v zhode s literárnymi údajmi.

Kľúčové slová: meningeálna karcinomatóza, karcinóm pľúc, diagnostika

Summary: The leptomeningeal carcinomatosis clinically appears approximately at 8% of patients with metastatic tumor. It is extremely rare as initial manifestation of cancer of any type. The most frequent tumors connected with this state are small cell lung cancer, breast cancer and malignant melanoma. In the case report we present a 69-year old woman with leptomeningeal carcinomatosis diagnosed by cytological examination of cerebrospinal fluid and verified by MRI of brain. The patient was treated by radiotherapy without any clinical benefit. Despite extensive examination it was not possible to detect the primary tumor intra vitam. Adenocarcinoma of lung with bronchioloalveolar features was revealed by autopsy. The course of disease and the prognosis is in concord with literary dates.

Key words: meningeal carcinomatosis, lung carcinoma, diagnostics

Úvod

Leptomeningeálna karcinomatóza sa klinicky prejavuje približne u 8% pacientov s metastatickým nádorom. Paradoxne sa jej incidencia zvyšuje s pokrokmí v liečbe extraneurálnych metastáz (1,2). Pri autopsií je prítomná u 18-30% pacientov s nádorom (3).

V kazuistike referujeme pacientku s leptomeningeálnou karcinomatózou ako iniciálnym prejavom karcinómu pľúc.

Kazuistika

69 ročná pacientka bez závažnejšej komorbidity bola v júli 2002 hospitalizovaná na neurologickom oddelení pre 2 týždňovú anamnézu postupného vývoja poruchy pamäti, ľavostannú hemiparézu a prechodný choreoatetoidný syndróm. Fyzikálny nález a základné laboratórne vyšetrenia boli bez závažnejšej patológie. U pacientky bolo realizované CT vyšetrenie mozgu s nálezom lakunárneho iktu vľavo a kortikálnej mozgovej atrofie. Pre uvedený nález bola zahájená vazoaktívna a antiagregačná liečba, napriek ktorej však došlo k ďalšiemu zhoršovaniu klinického nálezu. Preto bola realizovaná lumbálna punkcia s nálezom zvýšených bielkovín (0,78g/l), hypoglykorrhie (2,6 mmol/l), elementov 14/3 bez zachytu malígnych buniek. Vzhľadom na pozitívnu kliešťovú anamnézu bola pacientka po konzultácii s infektológom preliečená cefalosporínom a herpesínom. Pre ďalšie zhoršovanie stavu bolo zopakované CT bez dynamiky nálezu a lumbálna punkcia tentoraz však s nálezom buniek s veľkými hyperchrómnymi jadrami suspektných z malignity. Následne bola pacientka extenzívne vyšetrovaná za účelom detekcie pri-

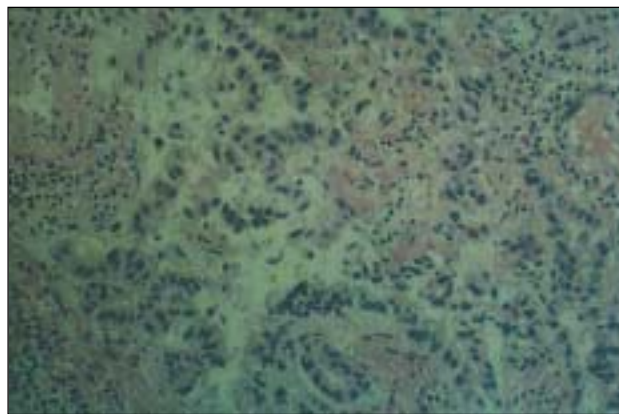
márneho ložiska. Realizované vyšetrenia RTG hrudníka, sonografia abdomenu, štítnej žľazy, prsníka, bronchoskopia, gastrofibroskopia, irigografia, gynekologické vyšetrenie a vyšetrenie kostnej drene však nevedli k odhaleniu primárneho ložiska. Z nádorovým markerov bol zvýšený karcinoembryonálny antigén (CEA) a CA 15-3. V septembri 2002 bola pacientka preložená na naše pracovisko. Pri prijatí pacientka kachektická, prítomná kvalitatívna porucha vedomia, bez možnosti verbálneho kontaktu, somnolencia. V neurologickom náleze prítomná kvadruparéza, poruchy fatických funkcií a meningeálny syndróm. V laboratórnom náleze hypoproteinémia s hypalbuminemiou a mierna elevácia laktátdehydrogenázy (LDH). Na RTG snímku hrudníka prítomná pravostranná hilová lymfadenopatia. Uskutočnili sme MRI vyšetrenie mozgu, ktoré potvrdilo leptomeningeálnu infiltráciu supra aj infratentoriálne (obrázok č. 1). Na MRI bol tiež prítomný trojkomorový hydrocefalus a postischemické malácie obojstranne supratentoriálne. Napriek celkovému stavu (Karnofsky PS = 30%) sme zahájili radioterapiu na CNS. V priebehu hospitalizácie však došlo k ďalšiemu zhoršovaniu stavu, k rozvoju renálnej insuficiencie a polovici septembra 2002 konštatujeme exitus letalis.

Pri autopsií bolo odhalené primárne ložisko v dolnom laloku ľavých pľúc veľkosti 20 mm, tuhé, belavožltej farby. Histologicky išlo o adenokarcinóm s bronchioloalveolárnymi črtami (Obrázok č. 2). Bola tiež potvrdená difúzna leptomeningeálna infiltrácia, s počínajúcou inváziou do tkaniva mozgu a mozočka (obrázok č.3). Bezprostrednou príčinou smrti bola embolizácia do a. pulmonalis.

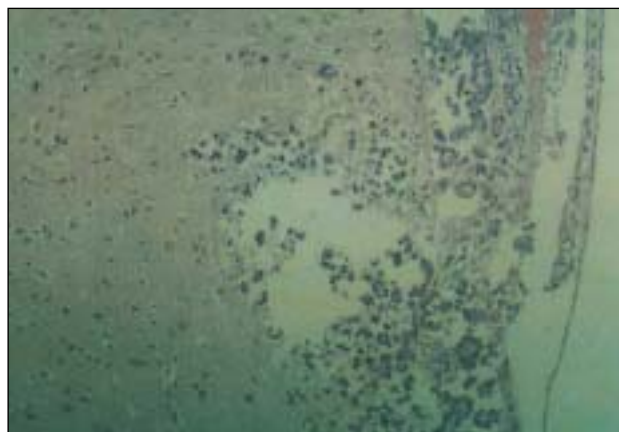
Obrázok č. 1: MRI obraz leptomeningeálnej karcinomatózy referovanej pacientky.



Obrázok č. 2: Adenokarcinóm s bronchioloalveolárnymi črtami – primárne ložisko v pľúcach.



Obrázok č. 3: Adenokarcinóm s bronchioloalveolárnymi črtami – metastatické ložisko spôsobujúce leptomeningeálnu infiltráciu s počínajúcou inváziou do tkaniva mozgu.



Diskusia

Leptomeningeálna karcinomatóza výrazne kompromituje kvalitu života pacienta s metastatickým nádorom. Postihuje najčastejšie pacientov s primárnym karcinómom pľúc (40%), karcinómom prsníka (15-20%) a malígnym melanómom (4). Leptomeningeálna karcinomatóza ako iniciálna manifestácia karcinómu akéhokoľvek typu je extrémne zriedkavá (5). Najčastejším skrytým primárnym karcinómom v týchto prípadoch je pľúcny karcinóm (3).

Jej klinické prejavy sú rovnaké bez ohľadu, či je známy primárny tumor, alebo je jeho iniciálnou manifestáciou. Medzi jej hlavné prejavy patria ťažkosti typu parestézií, radikulopatie, svalová slabosť, bolesti chrbta, hlavy a zmeny mentálneho stavu.

Zlatým štandardom diagnostiky meningeálnej karcinomatózy je cytologické vyšetrenie likvoru, ktorého senzitivita je približne 60% avšak sa zvyšuje na 80% pri druhom odbere. Kumulatívnu hodnotu 90% dosahuje po treťom odbere a použití monoklonálnych protilátok (6,7). Približne 75% pacientov má tiež v likvore zvýšené proteíny nad 0,6 g/l a 50% má hypoglykóraciu pod 2,75 mmol/l, tieto nálezy sú však značne nespecifické (3).

Zo zobrazovacích metód sa najviac uplatňuje magnetická rezonancia s pomerne vysokou senzitivitou avšak nízkou špecificitou, preto je potrebné jej výsledok interpretovať v kontexte s klinickými prejavmi a nálezom v cerebrospinálnom likvori. Prognóza pacientov s karcinomatóznou meningitídou je nepriaznivá. Medián prežitia bez liečby je 4-6 týždňov, pri liečbe dosahuje len 2 až 3 mesiace (8). Medzi nepriaznivé prognostické faktory patrí zlý performance status, prítomnosť fixovaného neurologického deficitu a prítomnosť systémového tumoru resp. jeho chemo- radiorezistencia (9).

Liečba zahŕňa intratekálne podanie chemoterapie, z cytostatík sa najčastejšie využíva metotrexát, cytosinarabinosid a thiotepa. Nie je dôkaz superiority kombinovanej chemoterapie oproti monoterapii (8). Radioterapia sa používa buď samostatne, alebo v kombinácii s chemoterapiou na bulky miesta a na uvoľnenie obštrukcie pri hydrocefale.

Napriek liečbe väčšina pacientov dosiahne iba stabilizáciu neurologického nálezu, zvyčajne bez úpravy fokálneho neurologického deficitu. Ani nové lieky pre intratekálnu chemoterapiu (sustained-release cytarabine- DepoCyt), nepriniesli zásadnejší zvrat v liečbe týchto pacientov (6).

Prezentovaný prípad je teda v súlade publikovanými údajmi o priebehu a prognóze pacientov s meningeálnou karcinomatózou. Prežitie od začiatku symptomatológie bolo približne 3 mesiace, pričom diagnostika zabrala najviac z tohto času. Fakt, že karcinóm pľúc je najčastejším skrytým primárnym tumorom pri karcinóze meningov potvrdzuje aj táto kazuistika. Malo by sa preto naň vždy myslieť pri pátraní pri primárnom origu. Otvorenou otázkou zostáva prípadný diagnostický prínos CT vyšetrenia hrudníka v prípade našej pacientky. Avšak vzhľadom na prítomné negatívne prognostické faktory by sa pravdepodobne neprejavil na liečebnej stratégii. Prognóza pacientov s karcinomatóznou meningitídou je nepriaznivá a jej zlepšenie si bude vyžadovať použitie nových liekov a postupov.

Literatúra

1. Twijnstra A, Ongerboer der Visser BW, van Anten AP.: Diagnosis of leptomeningeal metastasis. Clin Neurol Neurosurg. 89, 1987, 79-85.
2. Glanz MJ, Jaeckle MA, Chamberlain MC, et al.: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clinical Cancer Research. 5, 1999, 3394-3402.
3. Ringeberg QS, Francis R, Doll, DC.: Meningeal carcinomatosis as the presenting manifestation of tumor of unknown site. Acta Cytol. 34, 1990, 590-592.
4. Wiethman AM, Morrison G, Ingram EA.: Meningeal metastasis of squamous-cell carcinoma of uterine cervix: Case report and review of the literature. Diagn Cytopathol. 3, 1987, 170-172

5. Heimann A, Merino MJ.: Carcinomatous meningitis as the initial manifestation of breast cancer. Acta Cytol. 30, 1986, 25-28
6. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK et al.: Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer, minimizing false-negative results. Cancer 82, 1998, 733-739.
7. Lee CT, Fan FS, Chen PM, Liu, HC.: The application of immunocytochemistry in diagnosis of meningeal carcinomatosis in a patient with unknown primary site. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 50, 1992, 429-433.
8. Janne, AP, Janicek MJ, Brown F.: Meningeal carcinomatosis in lung cancer. JCO, 15, 2000, 2927-2929
9. Grossman SA, Krabak MJ.: Leptomeningeal carcinomatosis, Cancer Treat Rev, 25, 1999, 103 - 119.

TKÁŇOVÁ NÁDOROVÁ BANKA A JEJÍ ROLE V MOLEKULÁRNÍ ONKOLOGII: PŘEDSTAVY A FAKTA 2003

TUMOR TISSUE BANK AND ITS ROLE IN MOLECULAR ONCOLOGY: CONCEPTION AND FACTS 2003

ŠIMÍČKOVÁ M., VAGUNDOVÁ M., KREJČÍ E., RAŠOVSKÁ L., SVOBODA M., CHRENKO V., COUFAL O., ŽALOUDEK J.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: S rozvojem molekulárně-biologických technik v onkologii nabývá na významu dostupnost nádorové tkáně odebrané při operaci a zmrazené za přesně definovaných podmínek v tkáňové nádorové bance. Tento materiál může být zdrojem pro aktuální či budoucí výzkumné projekty, analyzující nové prognostické nebo prediktivní faktory jak na úrovni genomu, tak i proteomu, vyžadující jako výchozí materiál nefixovanou tkáň. Lze však očekávat využití i pro terapeutické rozhodovací procesy pro individuálního pacienta. Organizace podobných projektů na evropské úrovni již předpokládá v blízké budoucnosti virtuální variantu této databáze, dostupnou vědecké veřejnosti. Nádorová banka založená v Masarykově onkologickém ústavu v r. 2000 má v současnosti uloženo přes 900 nádorů vybraných lokalizací.

Klíčová slova: Tkáňová nádorová banka, virtuální varianta, stabilita nukleových kyselin v zamrazené tkáni, banka Masarykova onkologického ústavu

Summary: Availability of tumor tissue obtained during operation and frozen in native status according to strictly defined procedures has a growing importance in the development of molecular biology methods in oncology. This material can serve not only as a source for actual or future research projects on the level of genome or proteome, dealing with non-fixed tissues, but also for therapeutic decision for individual patients. The similar European projects are planned at virtual variant of this database, accessible for scientific community. In the tumor tissue bank established in Masaryk Memorial Cancer Institute in 2000 are actually more than 900 tumors of selected types.

Key words: Tumor tissue bank, virtual version, stability of nucleic acids in frozen tissue, tumor bank of Masaryk Memorial Cancer Institute

Nové vědecké a technologické pokroky v oblasti genomové a proteomové analýzy i v oblasti bioinformatiky umožňují stále detailnější poznání dynamiky a funkčních aspektů onemocnění. Molekulárně-biologické markery v onkologii, využívající nefixovanou tkáň uchovanou ve zmrazeném stavu, mohou být přínosem nejen pro diagnostiku, ale i řízení léčby nádorů. Proto je nyní kladen značný důraz na zakládání tkáňových bank - doporučení nabývají v posledních několika málo letech na intenzitě úměrné rozšiřování molekulárně-biologických technologií do rutinní praxe.

Nádorová banka je zařízení pro organizaci sběru nativního materiálu, úschovu v zamrazeném stavu a následnou distribuci nádorové, ev. normální kontrolní tkáně pro další užití v základním nebo aplikovaném výzkumu (1). Vhodný materiál odebrá patolog z přebytku nádorové tkáně, která zůstává po zpracování materiálu pro histopatologické vyšetření. Bezprostředně po odběru, který je nutno provést do 15 min od vynětí tumoru chirurgem, jsou nativní vzorky zamrazovány, aby bylo zaručeno optimální zachování integrity nukleových kyselin. Vědecká hodnota tkáňové banky se zvýší, je-li vedle tkáně uložena i krev (ev. její izolované složky). Neméně významná je i znalost klinického stavu nemocného, především další vývoj onemocnění, následná terapie a odpověď na terapii.

Jak vypadá srovnání plánovaných představ s realitou? Ve zcela nedávném období se především změnil názor na charakter zamrazeného materiálu - trend sběru určitého typu nádorů pouze pro určitý projekt, který byl v minulosti pro mnohé výzkumné studie prováděn, je třeba nahradit **systematickým sběrem**

všech dostupných nádorů. Prospektivní ukládání vzorků od následně operovaných pacientů celého spektra nádorů se sice v prvních letech sběru jeví být zdánlivě bez aktuálního efektu pro konkrétní vědecké využití, je to však významný zdroj pro identifikaci již známých (ev. potenciálních nových) markerů, které jsou využívány pro biologickou charakterizaci maligních nádorů i optimalizaci léčby těchto nemocných. Činnost zabývající se sběrem, ukládáním, redistribucí materiálu a v neposlední řadě etickými problémy je koordinována nejen na národních, ale i nadnárodních úrovních (2-6).

Vedle tradičních forem nádorové banky se v poslední době začíná rozšiřovat i její **virtuální varianta**. Virtuální nádorová banka je databáze mikroskopických nálezů nádorů, z nichž je uložena rovněž tkáň ve zmrazeném stavu spolu s uvedením základních klinicko-patologických dat (7-10). Evropská online nádorová banka dosud sdružuje 10 onkologických center (8-9), projekt s názvem TUBAFROST (dotovaný grantem od roku 2002) předpokládá v budoucnu možné využití takto charakterizované zmrazené tkáně v mezinárodních studiích (8). Cílem je vytvořit síť tkáňových nádorových bank pro obecné využití vědeckou veřejností. Podle předpokladu bude mít tato virtuální banka k dispozici kvalitně odebrané, uložené a charakterizované vzorky nádorových tkání ve většině evropských onkologických center. Seznamy nádorových tkání budou dostupné vybraným skupinám evropské vědecké komunity. Vzhledem k tomu, že tkáň budou uschovány na jednotlivých spolupracujících ústavech, bude základní podmínkou vypracování standardních postupů zacházení se vzorky.

Z technických novinek je třeba se zamyslet nad standardizací úschovy, značením (barkódový popis?) a softwarovým zpracováním databáze uložených vzorků (11). V současnosti převládá názor podložený stabilitními experimenty, že pro účely tkáňové banky je dostatečnou skladovací teplotou -80°C (po rychlém zamražení odebrané tkáně v tekutém dusíku), teplota par dusíku (-140 až -150°C) však bude zřejmě podmínkou výše zmíněného projektu.

Dostupnost **klinických-patologických dat** nejen v okamžiku diagnózy a odběru vzorku, ale především v průběhu vývoje onemocnění, patří k údajům, které jsou pro význam nádorové banky klíčové. Výsledky experimentálních studií na uloženém materiálu pak mohou být korelovány s prognostickými ukazateli, s vývojem onemocnění a s odpovědí na terapii.

Materiál pro molekulárně-biologickou analýzu. Úspěch molekulárně biologických metod je založen především na kvalitě nukleových kyselin purifikovaných z klinického materiálu. Pro tyto účely jsou různými pracovišti vypracovány optimální podmínky úschovy materiálu i izolace a úschovy purifikovaných nukleových kyselin. Využití dlouhodobě zamražených tkáňových vzorků pro molekulárně-biologické metody automaticky předpokládá dobrou molekulární stabilitu DNA a RNA ve tkáních dlouhodobě zamražených obvykle při -80°C . Bylo ověřeno, že až 80% uložených nádorových tkání vykazuje velice dobrou kvalitu DNA i po víceletém (až 7 letém) uložení (12–14), po této době je vysoká kvalita RNA zachována asi u 60% nádorů.

Obecně je možno pro DNA analýzu využít i archivní materiál (materiál fixovaný, zalitý v parafinu). V tomto případě jsou však studovány fragmenty o velikosti méně než 500 párů bazí. Pro extrakci RNA z archivního materiálu (velikost fragmentů méně než 200 párů bazí) je vhodná vedle etanol-fixované rovněž OCT fixovaná tkáň, optimální je však tkáň zamražená. Pro extrakci proteinů se využívá pouze nefixovaná tkáň.

Vedle ukládání zmražené nádorové tkáně v tkáňových bankách se rozvíjí pro účely molekulárně-genetické analýzy i **izolace a ukládání DNA z krve (DNA banking)**. Tento materiál je vhodný pro porozumění změnám v oblasti nukleových kyselin u obecných i hereditárních onemocnění. Byly vypracovány přesné protokoly, které zhodnotily postup extrakce DNA jak co se týče délky stání plné krve, tak i stability nukleových kyselin: izolovaná DNA zamražená při -80°C vykazovala stabilitu alespoň 10 let (14).

Velký prostor je aktuálně věnován diskusím o **informovaném souhlase nemocného**, který zabezpečuje z právního hlediska možnost úschovy a využití tkáně pro uvedené účely. Legislativa týkající se tohoto problému je zatím především v Evropě v začátcích – první pokusy o vytvoření zákonných pravidel pro sběr a využití nádorového materiálu byly provedeny pouze ve Švédsku, v Německu a na Islandu (review viz 9), přestože se tímto problémem zabývají poradní sbory na národních i mezinárodních úrovních. Informovaný souhlas v uvedených zemích

je požadován pro každý projekt, který předpokládá využití nádoru individuálního dárce. Souhlas pro provádění výzkumu určité choroby je méně striktní, zcela obecný souhlas pro jakýkoliv výzkum je nejběžnější formou souhlasu dárce. Jeho identita by měla být experimentátorům nepřístupná, trendem je zachovat co nejvyšší anonymitu dárce. Nicméně, objevují se již snahy individuálních nemocných ovlivnit možnost uložení operované nádorové tkáně pro ev. budoucí terapeutické rozhodování v případě progresu choroby. Podle nedávno publikované studie je i v případě striktních požadavků pro ev. další využití tkáně informovaný souhlas poskytnut více než 90% dárců (15). Je třeba velice pečlivě zvážit, zda příliš přísná pravidla možnosti úschovy a využití nádorové tkáně nepovedou v budoucnu spíše k poškození pacienta z důvodu nemožnosti provést ev. doplňkové analýzy prediktivních markerů než k jeho ochraně.

Tkáňová banka Masarykova onkologického ústavu byla založena koncem roku 2000. Je zaměřena především na vybrané nádorové lokality, a to karcinomy kolorekta, mammy, melanomu, karcinomy ovarií a ledvin.

Organizace a sběr materiálu je po běžných počátečních problémech prováděn rutinně podle přesně předepsaného protokolu. Vhodnost materiálu určeného pro tkáňovou banku je předběžně označena již před operací. Těsně před operací je proveden rovněž odběr krve pro uložení séra nemocného. Definitivní zhodnocení a odběr tkáně do nádorové banky (vždy pouze přebytečné nádorové tkáně, která není nutná na histopatologické vyšetření) provede do 15 minut od vynětí nádoru patolog. Materiál je ihned uložen v 1 ml kryozkumavkách do tekutého dusíku (obvykle 2–4 alikvóty tkáně o velikosti optimálně $3\times 3\times 2$ mm, současně je odebrána sousedící tkáň pro histologickou charakteristiku). Je-li dostupná sousední zdravá tkáň, ev. uzlinové metastázy, jsou uloženy stejným způsobem. Ve zhruba týdenních intervalech jsou zkumavky přeneseny do hlubokomrazicích boxů (-80°C), jejich seznam, charakterizace a pozice v tkáňové bance je označena v databázi nemocničního informačního systému, takže veškeré dostupné informace o nemocném (operační protokol, histologická charakterizace a další klinický vývoj) jsou snadno dostupné. Pro účely poskytnutí vzorku bude zajištěna anonymita dárce. **Dosud bylo odebráno více než 900 nádorových tkání** individuálních nemocných.

Předpokládané využití souvisí v krátkodobém horizontu především s možností charakterizovat u individuálních nemocných prognostické a prediktivní markery, ev. s použitím nádorové tkáně jako definovaný modelový materiál pro řešení vybraných výzkumných projektů jak MOÚ, tak i grantových projektů řešených ve spolupráci s dalšími ústavy. Budoucí vývoj využití lze v daném okamžiku nastínit pouze rámcově, nicméně uvedený materiál je cenný nejen pro budoucí projekty na nejrůznějších úrovních výzkumu, ale i pro individuální predikci odpovědi nemocného na navrhovanou terapii.

Literatura

1. Coufal O., Žaloudík J., Pačovský Z., Svoboda M., Talač R.: Tkáňová banka v onkologickém výzkumu – základní předpoklady a otázky. *Klinická onkologie* 15, 2002, 41–46.
2. Whyte B.: National tumor bank set up in United Kingdom. *J.Natl.Cancer Inst.* 21, 2003, 706–710.
3. The European Group on Ethics in Science: Adoption of an Opinion on Ethical Aspects of Human Tissue Banking. Online: [http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/cp11_en.pdf], cit.July 1998.
4. Dutch Federation of Medical Scientific Societies : Code for proper use of human tissues, version 2002. [Online: http://www.fmwv.nl/gedragcodes/goedgebruik/CodeProperSecondaryUseOfHumanTissue.pdf], cit. Jan.2003.
5. The University of Manchester, UK Biobank Coordinating Center: UK Biobank Ethics and Governance Framework. Online: [http://www.ukbiobank.ac.uk/], cit.Sept.2003.
6. University of Minnesota: Cancer Center: Cancer Center Research Projects. Online: [http://www.cancer.umn.edu/page/news/CoresRep8_00.html], cit. Sept. 2000.
7. National Cancer Institute: Cancer Diagnosis Programme, Cooperative Human Tissue Network. Online:[http://www.cancerdiagnosis.nci.nih.gov/specimens/index.html], cit.Nov.2002.

8. EORTC and Erasmus University Rotterdam , Dept.of Pathology: European Human Frozen Tumor Tissue Bank. Online:[http://www.eortc.be/vtb/vtbwebsite/TuBaFrostFrameSet.asp], 2002.
9. Oosterhuis J.W., Coebergh J.W., van Veen E.-B.: Tumor banks: well guarded treasures in the interest of patients, *Nature Reviews/Cancer*, 2003, 73–77.
10. Adam D.: Online tumor bank aims to offer ready route to tissues. *Nature* 416, 2002, 464.
11. Holland N., Smith M.T., Eskenazi B., Bastaki M.: Biological sample collection and processing for molecular epidemiologic studies. *Mut.Res./Reviews in Mutation Res.*, 534, 2003, 217–234.
12. Chu T.Y., Hwang K.S., Yu M.H., Lai H.C., Liu J.Y.: A research-based tumor tissue bank of gynecologic oncology: Characteristics of nucleic acids extracted from normal and tumor tissues from different sites. *Int.J.Gynecol.Cancer* 12, 2002, 171–176.
13. Jewell S.D., Srinivasan M., McCarth L.M., Williams N., Grizzle W.H., LiVolsi V., MacLennan G., Sedmak D.D.: Analysis of the molecular quality of human tissues. *Am.J.Clin.Pathol.*, 118, 2002, 733–741.
14. Visvikis S., Schlenck A., Maurice M.: DNA extraction and stability for epidemiological studies. *Clin.Chem.Lab.Med.*, 36, 1998, 551–555.
15. Malone T., Catalano P.J., O'Dwyer P.J., Giantonio B.: High rate of consent to bank biological samples for future research: The Eastern cooperative oncology group experience. *J.Nat.Cancer Inst.* 94, 2002, 769–771.

NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE U NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE - ANO NEBO NE?

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BLADDER CANCER – YES OR NO?

KATOLICKÁ J.¹, ROVNÝ A.², FILIPENSKÝ P.², SPURNÝ V.¹

¹ ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN U SVATÉ ANNY V BRNĚ

² UROLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FN U SVATÉ ANNY V BRNĚ

Souhrn: Radikální cystektomie je zlatým standardem v terapii infiltrujícího karcinomu močového měchýře, ale přibližně polovina pacientů má během dvou let po operaci prokázané vzdálené metastázy. Předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie u svalovinu infiltrujícího karcinomu může eradikovat mikrometastázy, a tím zlepšit prognosu nemocných. Důležitým argumentem pro aplikaci neoadjuvantní chemoterapie je také možnost zachování měchýře při dobré odpovědi na chemoterapii.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie - zachování močového měchýře

Summary: Radical cystectomy is the gold standard for invasive bladder cancer, about half of patients develop distant metastases within two years after operation. Objectives of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in muscle invasive bladder cancer are eradication of micrometastasis and subsequent improvement of prognosis. However, response to the preoperative chemotherapy has been found to be an excellent prognostic factor, and preservation of the bladder (complete preservation or partial cystectomy) is possible in selected cases with complete response.

Key words: neoadjuvant therapy – preservation cystectomy

Karcinom močového měchýře je pátým nejčastějším nádorovým onemocněním v Evropě a čtvrtou nejčastější malignitou v USA. Asi 80 % pacientů je postiženo povrchovým onemocněním, postihujícím sliznici a 20 % onemocněním infiltrujícím svalovinu močového měchýře (1). U pacientů s lokalizovaným svalovinu infiltrujícím onemocněním je standardním terapeutickým postupem radikální cystektomie s pelvickou lymfadenektomií.

U pacientů léčených pouze chirurgicky dochází ve 30 % k rekurenci choroby, z toho 7 % recidív je lokálních a 22 % nemocných má vzdálené metastázy. Důvod k radikálně chirurgickému výkonu je tedy jasně daný, nutno ale snížit riziko vývoje vzdálených metastáz a prodloužit přežití nemocných s invazivním karcinomem močového měchýře.

Invazivní karcinom močového měchýře je považován za systémové onemocnění. Předoperační chemoterapii lze tedy uplatnit i v jeho terapii, a to na základě obecně známých předností:

- efektivní koncentrace cytostatika v nádorové tkáni
- vzhledem k růstové kinetice nádoru je účinek cytostatik v této fázi léčby vyšší
- je nepoškozená vaskularizace
- možný downstaging s redukcí radikality chirurgického výkonu
- kontrola mikrometastáz
- účinek chemoterapie může být hodnocen před chirurgickým výkonem, také následně po něm a má prognostický význam
- lepší tolerance nemocného

Největší nevýhoda pro neoadjuvantní chemoterapii je jistá nespolehlivost v hodnocení odpovědi primárního tumoru, protože se používají hodnocení klinická a ne patologická. Potenciální nevýhodou je odložení definitivní lokální terapie během podání chemoterapie, pokud se ukáže jako neúčinná zejména u nemocných, kteří na její podání neodpoví. V neposlední řadě je chemoterapie spojená s jistým stupněm nežádoucích účinků.

Tolerance a účinnost neoadjuvantní chemoterapie je obecně lepší než u pacientů s metastatickým onemocněním (lepší celkový stav a lokalizované onemocnění).

Výsledky randomizovaných trialů fáze III, které srovnávaly rameno s neoadjuvantní chemoterapií a následnou lokální terapií oproti ramenu pouze s lokální terapií uvádí tabulka 1. Neoadjuvance je systémové podání cytostatik před lokoregionální léčbou u nemocných s M0.

Tabulka 1. Randomizované trialů fáze III s neoadjuvantní chemoterapií.

Trialy	Neoadjuvantní rameno	Standardní rameno	Počet pacientů	Doba přežití
Australia/UK (2)	DDP/RT	RT	255	bez rozdílu
Canada/NCI (3)	DDP/RT nebo perop RT+cyst	RT nebo perop RT+cyst	99	bez rozdílu
Spain(CUETO) (4)	DDP/cyst	cyst	121	bez. rozdílu
EORTC/MRC (5)	CMV/RT nebo cyst	RT nebo cyst	976	bez signifik. rozdílu
SWOG Intergr.(6)	M-VAC/cyst	cyst	298	benefit pro M-VAC
Italy(GUONE) (7)	M-VAC/cyst	cyst	206	bez rozdílu
Italy(GISTV) (8)	M-VEC/cyst	cyst	171	bez rozdílu
Nordic1 (9)	ADM/DDP/RT/cyst	RT/cyst	311	bez rozdílu, 15% benefit pro ADM/DDP u T3-T4a
Nordic 2 (10)	MTX/DDP/cyst	cyst	325	bez rozdílu
Abol-Enein (11)	carboMV/cyst	cyst	194	benefit v DSF s carboMV

ADM: doxorubicin, carbo: karboplatina, cyst: cystektomie, DDP nebo C: cisplatina, M: metotrexat, E: epirubicin, RT: radioterapie, V: vinblastin, DSF –disease-free survival

Komentář

Individuální randomizované trialů nemohly definitivně demonstrovat signifikantní zlepšení přežití pacientů léčených chemoterapií, některé z nich použily monoterapii cisplatinou jiné kombinované režimy. Ačkoliv ekvivalence radioterapie

či cystektomie nebo kombinace obou nebyla prokázána v randomizovaných trialech, všechny z uvedených studií použily jednu nebo obě metody jako definitivní lokální terapii svalovinu infiltrujícího karcinomu močového měchýře. Není zde důvod očekávat, že prospekch z chemoterapie by jednoznačně ovlivnil názor na rozdílnost v lokální terapii. Ukázalo se, že většina z těchto otištěných trialů neměla zařazen sufficientní počet pacientů k detekci realistického rozdílu v přežití.

Nejrozsáhlejším z nich je mezinárodní EORTC/MRC BA06 trial (5) publikovaný v roce 1999, ve kterém bylo randomizováno 976 nemocných s T2G3, T3, T4a, N0-Nx a M0 do dvou ramen: první s třemi cykly neoadjuvantní chemoterapie cisplatina/metotrexat/vinblastin (CMV) a následnou cystektomií, druhé rameno pouze s definitivní lokální terapií. Median sledování žijících pacientů byl 4 roky, celkem zemřelo 485 nemocných, z toho 78,6 % v souvislosti s nádorovým onemocněním. Mortalita při chemoterapii byla 1 %, při chirurgickém výkonu 3,7 %. Třileté přežití bylo 55,5 % pro CMV versus 50,0 % pro rameno bez chemoterapie. Asi u jedné třetiny (32,5 %) nemocných po neoadjuvantní chemoterapii byla při definitivní cystektomii prokázána patologická kompletní remise (pT0). I když studie na jedné straně prokázala pouze 5% rozdíl v přežití mezi jednotlivými rameny, na druhé straně ale jednoznačně prokázala 8% rozdíl v přežití bez přítomnosti metastáz (53 % pro CMV versus 45 % pro kontrolní skupinu: $p = 0.0007$).

Malstrom *et al.* v norské studii (10) randomizoval 325 pacientů léčených dvěma cykly chemoterapie doxorubicin a cisplatina nebo bez její aplikace, předoperační radioterapii a následně cystektomií. Dle výsledků nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v přežití tj. 50 % pro chemoterapii a 51 % bez chemoterapie po dobu 5 let. Výsledek je limitován malým počtem pacientů. V subanalýze studie byl prokázán 15% benefit celkového přežití pro pacienty s T3a a T4 tumory. Tato výhoda není některými odpůrci plně akceptovaná, protože design studie analýzu této podskupiny nezahrnoval.

Positivní pohled na neoadjuvantní chemoterapii u infiltrujících nádorů močového měchýře přinesly výsledky studie SWOG 8710 (Intergroup 0080) (6), která byla poprvé prezentovaná na ASCO 2001 (Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology). Podle publikovaných výsledků 57 % pacientů léčených třemi cykly neoadjuvantní chemoterapie MVAC s následnou cystektomií přežilo 5 let ve srovnání s 42 % nemocných léčených pouze radikální cystektomií ($p = .04$). Během 7,1 letého sledování byl median doby přežití téměř dvojnásobný v rameni s neoadjuvantní chemoterapií (6,2 v 3,8 let). Také zde byla následně po neoadjuvantní chemoterapii prokázána patologická kompletní remise, a to u 37 % nemocných. V této skupině pacientů bylo zaznamenáno vyšší (více než 90 %) přežití bez známek nemoci. Je zajímavé, že v souvislosti s aplikací neoadjuvantní chemoterapie nebyla zaznamenána vyšší mortalita ani navýšení chirurgických komplikací.

Millikan a spol. (12) publikovali v roce 2001 trial s kombinací neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie. Studie byla zaměřena k detekci 20% prodloužení (60 % v 80 %) přežití pro dva cykly neoadjuvantní a tři cykly adjuvantní chemoterapie M-VAC po radikální cystektomii ve srovnání s pěti cykly adjuvantní chemoterapie M-VAC po radikální cystektomii. Tento rozdíl nebyl prokázán, v každém rameni byl stejný počet úmrtí, avšak v rameni s neoadjuvantní chemoterapií byl nižší výskyt pacientů s infiltrovanými okraji resekce (inkompletní resekce). 58 % všech nemocných během 6,8 leté doby sledování přežilo bez známek nádorového onemocnění. Při následné radikální cystektomii u 40 % pacientů léčených dvěma cykly neoadjuvantní chemoterapie M-VAC byla prokázána patologická kompletní remise (pT0).

Současný pohled na adjuvantní a zejména neoadjuvantní chemoterapii byl prezentován Moorem (13) na dvacátém International Congress on anti-cancer treatment v Paříži v roce 2002. Poukázal na obecně známý fakt, že infiltrující karcinom močového

měchýře je spojen s vysokým rizikem relapsu. Potenciální užitek adjuvantní chemoterapie je podporován známou chemosensitivitou a jen malým, ale konsistentním počtem vyléčených nemocných s metastatickým onemocněním. Přes četné studie fáze II je role adjuvantní a také neoadjuvantní chemoterapie nejistá. Selhání studií prokázalo užitek asi spočívá v jejich špatné struktuře. Šest studií v adjuvanci mělo 48-110 pacientů, tedy málo na to, aby mohly prokázat signifikantní výsledek. Dvě studie nepoužily cisplatinu a další 2 byly početně tak malé, že nebyly interpretovatelné. Jiné byly kritizovány pro defekty v analýze. Studie s neoadjuvancí jsou větší. Už výše uvedené studie jako CMV versus lokální terapie měla skoro 1000 pacientů (5) a studie SWOG (6) s neoadjuvantním použitím M-VAC 300 nemocných. Obě prokázaly trend k lepším výsledkům v ramenech s chemoterapií.

Důležitý argument pro aplikaci neoadjuvantní chemoterapie je možnost zachování měchýře u kompletních remisí. Otázka zachování močového měchýře je stále předmětem celé řady diskusí. Několik studií (14-16) prokazuje 60-70 % odpovědi s 40 % kompletních remisí. Klinická kompletní remise ale neodpovídá patologické kompletní remisi.

Kolem 30 % nemocných, kteří po neoadjuvantní chemoterapii měli klinicky hodnocen rozsah primárního tumoru jako T0, mělo následně při cystektomii prokázán svalovinu infiltrující tumor. Je zde ale otázka věrohodnosti kompletní remise. Je totiž rozdíl mezi patologickou a klinickou kompletní remisí. Určení klinického stadia bývá často podhodnoceno. O to může být pro pacienta výhodnější patologické hodnocení. Dosažení patologické kompletní remise po neoadjuvantní chemoterapii bylo také jedním z důvodů, proč se tento postup stal standardním pro terapii lokálně pokročilého karcinomu močového měchýře v M.D.Anderson Cancer Center group v Houstonu, TX, USA (17).

Několik autorů prokázalo, že odpověď na chemoterapii je důležitým prognostickým faktorem. V Sternbergově italské studii (18,19) aplikovali tři série chemoterapie M-VAC u svaloviny infiltrujícího karcinomu a na základě odpovědi na chemoterapii byli pacienti rozděleni do tří skupin - TURB, parciální cystektomie a radikální cystektomie.

5-leté přežití všech nemocných bylo 59 %, z toho v 70 % pro ty, co odpověděli na neoadjuvantní podání chemoterapie kompletní remisí primárního tumoru (T0) nebo superficiálním tumorem a pouze 22 % pro ty, kde byl nadále prokázán tumor infiltrující svalovinu. Pacienti se zachovalým močovým měchýřem musí akceptovat častější kontroly, častější invazivní procedury a možnost, že cystektomie bude nevyhnutelná v případě relapsu. Pacienti, kteří odpoví na neoadjuvantní podání chemoterapie jsou kandidáti na zachování močového měchýře a tato možnost je také dobrá alternativa pro ty, kteří z jiných důvodů (např. přidružené nemoci) nejsou kandidáti k radikální cystektomii. Zachování močového měchýře je sice proveditelná možnost, ale zatím nemá potvrzení v randomizovaných prospektivních trialech.

Dle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Practice guidelines in oncology - z roku 2001 je podání chemoterapie v neoadjuvanci u infiltrativních karcinomů močového měchýře (T2-T4a) jednoznačně indikováno (20).

Také ESMO – European Society for Medical Oncology – má ve svých doporučeních zakomponovanou neoadjuvantní chemoterapii, zejména pro možnost zachování močového měchýře.

Na základě uvedených zkušeností jsme na našem pracovišti vypracovali protokol, který používáme, pro podání neoadjuvantní chemoterapie u urolitiálního karcinomu močového měchýře T2-T4a N0M0. Aplikujeme dvě série neoadjuvantní chemoterapie gemcitabin 1250 mg/m² i.v. den 1,8 a cykloplatin AUC 5 i.v. den 1 v intervalu 21 dní a následným zhodnocením efektu. Zatím jsme zařadili 20 pacientů, studie je otevřená pro vstup nemocných i z jiných pracovišť.

Dle odpovědi na chemoterapii dále pacienti podstoupí buď radikální cystektomii nebo pokračují v chemoterapii. První předběžnou zprávu bychom zde rádi prezentovali v příštím roce.

Závěr

Pacienti s operabilním tumorem T2-T4a, s histologií urotelální karcinom (pro histologické typy adenokarcinom či spinocelulární karcinom nelze tento postup zatím doporučit) jsou kandidáti pro neoadjuvantní chemoterapii. Tento postup umož-

ňuje terapii předpokládaných mikrometastáz a následně i hodnocení odpovědi na předchozí chemoterapii. Toxicita neoadjuvantní chemoterapie je nízká, odpovídá dobrému klinickému stavu nemocných a lokalizovanému onemocnění. Její podání nezhoršuje situaci pro další lokoregionální léčbu. Otázka zachování močového měchýře je stále předmětem celé řady diskusí. Jistým přínosem jsou chemoterapeutické kombinace s novými cystostatiky - gemcitabin a taxany, které vykazují nadějně výsledky ve studiích fází II. u pokročilých forem. Je nutná řada dalších trialů s těmito cytostatiky.

Literatura

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Yong J.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol VII. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997
2. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA et al.: Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder Br J Urol 1991; 67: 608 -15
3. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al.: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group J Clin. Oncol 1996; 14: 2901 - 2907
4. Martinez-Pineiro JA, Gonzales Martin M, Arocena F et al.: Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder prospective randomized phase III study J Urol 1995; 153 : 964 - 73
5. International Collaboration of Trialists: Neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer a randomised controlled trial Lancet 1999; 354: 533 - 40
6. RB, Grossman HB, Blumenstein B et al. SWOG 8710 (INT -0080): Randomized phase III trial of neoadjuvant M-VAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2a, 2001 (abstr.3)
7. Bassi P, Pagano F, Pappagallo G et al.: Neo-adjuvant M-VAC of invasive bladder cancer: The GUONE multicenter phase III trial Eur Urol 1998; 33(Suppl 1) 142 (Abstr)
8. GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group) : Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial J Chemother 1996; 8 (Suppl 4) 345 - 346
9. Malmstrom PU, Rintala ER, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E: Five year follow-up of prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy J Urol 1996; 155: 1903 - 6
10. Malmstrom PU, Rintala ER, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S,

- Hannisdal E: Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic Cystectomy Trial2. Eur Urol 1999; 35 (Suppl. 2) 60 (Abstr. 238)
11. Abol-Enein H, El Makresh M, El Baz M, Ghoneim M: Neo-adjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled, prospective randomized study. Br J Urol 1997; 80 (Suppl. 2): 49
12. Millikan R, Colin D, Swanson Det al.: Integrated Therapy for Locally Advanced Bladder Cancer: Final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC, J of Clinical Oncology, vol 19, No 20, 2001; pp 4005 - 4013
13. Moore M: Is adjuvant/Neo-adjuvant chemotherapy useful in bladder cancer Twelfth International Congress on Anti-Cancer treatment, Paris 2002, Proceeding book, str. 25.
14. Marini L., Sternberg C.: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer Urol Oncol 1997; 3: 133 - 40
15. Herr H., Scher H.: Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer J Clin Oncol 1994; 12: 975 - 80
16. Splinter TAW et al.: A European organisation for research and treatment of cancer. Genitourinary Group Phase II study of chemotherapy in Stage T3-4 N0-XM0 transitional cell cancer of the bladder: evaluation of clinical response J Urol 1992; 148: 1793 - 6
17. De Mulder PHM: Current status of systemic treatment in locally advanced and metastatic bladder cancer Renal, bladder, prostate and testicular cancer an update, 2001; 281
18. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F et al.: Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder, Ann Oncol 1999; 10: 1301-1305
19. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F et al.: Can we select patients for bladder preservation based upon response to chemotherapy? J urol 2000; 63: 216 (Abstr)
20. NCCN- Practice Guidelines in Oncology, version 1/2001

knihy

MEDICAL THERAPY OF BREAST CANCER

RAYTER Z., MANSI J. (EDS.)

CAMBRIDGE, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS 2003

394 s., cena 70,- GBP. ISBN 0-521-49632-2.

V posledních letech došlo k významnému pokroku v diagnostice a léčbě karcinomu prsu. Cílem recenzované knihy, kterou vytvořil kolektiv 21 autorů převážně z Velké Británie, je nabídnout čtenáři nejnovější poznatky v této oblasti v souhrnné formě. Samozřejmě se tak děje v kontextu se skutečnostmi známými již delší dobu a i když je hlavní těžiště informací zaměřeno na medikamentózní léčbu karcinomu prsu, nalezneme zde i informace o léčbě chirurgické a také o prevenci, screeningu a genetických aspektech tohoto závažného onemocnění.

Obsah díla je rozdělen do 14 kapitol. V prvním oddíle je zmíněna historie léčby karcinomu prsu, od prvních dochovaných informací ze starověkého Egypta až po současnost. Opakovaně se tu přesvědčujeme, že chirurgické postupy hrály v historii vždy rozhodující úlohu, zatímco teprve v posledním období jsou zaznamenávány významnější úspěchy medikamentózní léčby. Druhá kapitola popisuje význam preventivní chemoterapie u pacientek s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Jde zejména o ženy, které jsou nositelkami mutací genů BRCA1 a BRCA2. Kri-

tickému rozboru jsou zde podrobeny publikované výsledky studií s tamoxifenem a raloxifenem. Následuje 9 stran věnovaných familiárnímu výskytu karcinomu prsu a 20 stran o hormonální terapii. Autoři zde rozebírají zatím neúplné a místy i kontroverzní poznatky o úloze endogenních a exogenních estrogenů, jejich účinků a úlohy v období menopauzy. Další kapitola popisuje roli screeningu, výhody a omezení jednotlivých zobrazovacích metod v něm i věkové hranice, od kterých by měl být screening prováděn. V šesté kapitole nalezneme postupy používané v léčbě in situ karcinomů prsu, včetně chirurgických zachovných operací. Dalších 8 oddílů, reprezentujících převážnou část knihy, je věnováno nechirurgické léčbě. Nalezneme zde informace o všech významných v současnosti používaných možnostech – adjuvantní systémové terapii, adjuvantní radioterapii, primární chemoterapii včetně vysokodávkové, nových imunologických přístupech, úloze bifosfonátů a paliativní terapii. Rozsáhlý oddíl je věnován možnostem predikce úspěšné terapeutické odpovědi či rezistence na jednotlivé druhy léčby. Každá kapitola končí četnými literárními odkazy.

Ve všech oddílech knihy je patrný kritický přístup k dosud publikovaným informacím a snaha o zařazení nejnovějších poznatků do kontextu již známých a prověřených faktů. Nejde tedy o klasickou učebnici, ale dílo přinášející v souhrnné formě aktuální informace v oblasti léčby karcinomu prsu.

M. H.

VYUŽITÍ MONOKLONÁLNÍHO IMUNOGLOBULINU K PŘÍPRAVĚ PROTINÁDOROVÉ VAKCÍNY U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM – PRVNÍ ZKUŠENOSTI Z KLINICKÉ STUDIE

MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN-DERIVED VACCINE AGAINST MULTIPLE MYELOMA – FIRST CLINICAL EXPERIENCE

BÜCHLER T.^{1,2}, HANÁK L.², SMEJKALOVÁ J.², KOVÁŘOVÁ L.², KREJČÍ M.¹, ADAM Z.¹, MICHÁLEK J.², PENKA M.², VORLÍČEK J.¹, HÁJEK R.^{1,2}

¹ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

² LABORATOŘ EXPERIMENTÁLNÍ HEMATOLOGIE A BUNĚČNÉ IMUNOTERAPIE (LEHABI), ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN BRNO

Souhrn: Idiotypové (Id) proteinové struktury monoklonálního imunoglobulinu produkovaného maligními buňkami mnohočetného myelomu jsou exprimovány na buněčném povrchu myelomových plazmatických buněk a dají se využít pro indukci nádorově specifických T lymfocytů. Vakcinace Id-proteinem je jednou z možností imunoterapie mnohočetného myelomu a jiných B-buněčných malignit s cílem vyvolat specifickou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Vzniklá humorální i celulární anti-Id odpověď pak kontroluje růst myelomového klonu. V našem centru začala klinická studie fáze II, kde se Id-protein po konjugaci s imunogenním nosičem keyhole limpet hemocyanin (KLH) podává pacientům s mnohočetným myelomem. Ve druhé polovině léčby se k vakcíně přidává interleukin-2. Vakcína bude použita ve skupině vybraných 12 nemocných se stabilním onemocněním nebo s mírně aktivním onemocněním, u kterých není dále indikována standardní terapie. Během prvních vakcinací jsme neznamenali závažnější nežádoucí účinky postupu. Klinikou a imunologickou odpověď na vakcínu zatím nelze hodnotit.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, vakcinace, imunoterapie, idiotyp, klinická studie

Summary: Malignant cells in multiple myeloma produce a monoclonal immunoglobulin which is tumor-specific and can be used for the induction of T lymphocytes. The idiotype (Id) is expressed at the cell surface of malignant plasma cells and allow the recognition and targeting of these cells by Id-specific T lymphocytes. Vaccination using Id-protein has been attempted in patients with multiple myeloma and other B cell malignancies. The induced humoral and cellular immune response controls the growth of the malignant cell clone. The aim of this therapy is to induce specific immune response directed against the tumor cells. A phase II clinical study has started in our center, investigating the efficacy and toxicity of Id conjugated with keyhole limpet hemocyanin (KLH) given as a vaccine with or without interleukin-2 to patients with multiple myeloma. The vaccine is to be used in 12 patients with stable disease or with slow progression not requiring systemic therapy. No significant toxicities were seen during the first series of vaccination. It is not yet possible to evaluate clinical and immunological responses to the vaccine.

Keywords: multiple myeloma, vaccination, immunotherapy, idiotype, clinical study

Úvod

Maligní buňky u mnohočetného myelomu produkují monoklonální imunoglobulin, který nalézáme v séru pacientů. Idiotypové (Id) proteinové struktury jsou exprimovány a prezentovány hlavním histokompatibilním komplexem (MHC) na buněčném povrchu myelomových plazmatických buněk a takto jsou předkládány jako vysoce specifický antigen asociovaný s nádorem (tumor-associated antigen) (1-3). Tato prezentace Id-proteinu umožňuje předkládat maligní plazmatickou buňku jako terč pro Id-specifické T-buňky (4).

Vakcinace Id-proteinem je jednou z možností imunoterapie mnohočetného myelomu a jiných B-buněčných malignit s cílem vyvolat specifickou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Vzniklá humorální i celulární anti-Id odpověď pak kontroluje růst myelomového klonu (3,5,6).

V našem centru začala s říjnu 2003 klinická studie, kde se Id-protein po konjugaci s imunogenním nosičem keyhole limpet hemocyanin (KLH) podává pacientům s mnohočetným myelomem. Jedná se o první protinádorovou vakcínu vyrobenou v České republice.

Materiál a metody

Design studie

Vakcína bude použita ve skupině vybraných 12 nemocných se stabilním onemocněním nebo s mírně aktivním onemocněním,

u kterých není indikována standardní terapie. Jedná se o předléčené nemocné. Bude vyžadován nejméně tříměsíční odstup od ukončené chemoterapie nebo udržovací léčby proto, aby léčebný efekt mohl být přesně změřen. Pro všechny nemocné s MM bude základní podmínkou měřitelnost onemocnění pomocí imunoelktroforézy. Vakcína bude aplikována v měsíčních intervalech. Vždy se bude jednat o očkovací látku Id proteinu konjugovaného s KLH, imunogenním peptidem, který byl při vakcinacích již vyzkoušen (7-9). Pro první 3 podání vakcíny bude podána vakcína samotná, poté bude při následujících 3 podáních vakcína kombinovaná s interleukinem-2 (IL-2) v netoxické dávce vyzkoušené v první generaci našich imunoterapeutických protokolů (10). Cytokin je přidán ve snaze maximalizovat stimulační účinek vakcíny na buněčnou imunitu.

Vstupní kritéria

- jedná se o myelom produkující měřitelné množství sérového M-Ig
- hladina M-Ig je > 10 g/l
- onemocnění je v plató fázi (maximálně $\pm 25\%$ kolísání hladiny M-Ig v průběhu posledních 3 měsíců) přičemž nemocný nedostal nejméně 3 měsíce žádnou specifickou léčbu na MM. Při zařazení do studie nejsou splněna kritéria progresu dle 4W

- pacient nebyl v průběhu 3 měsíců před zařazením do studie léčen glukokortikoidy
- aktivita jaterních enzymů je menší než pětinasobek horní hranice normy, hladina sérového kreatininu menší než dvojnásobek horní hranice normy
- pacient podepsal informovaný souhlas

Vylučovací kritéria

- jedná se o nesecernující myelom nebo relabující myelom
- u pacienta je přítomna další závažná choroba s negativním vlivem na délku života

Terapeutické schéma

Terapeutické schéma je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Terapeutické schéma vakcinace autologním Id-proteinem konjugovaným s KLH u pacientů s mnohočetným myelomem.

Cykklus A	Den 0	Podání Id-KLH, min. 0.5 mg i.d.
	Den 1-28	Bez léčby
Cykklus B – IL-2	Den 0	Podání Id-KLH, min. 0.5 mg i.d.
	Den 1-14	IL-2 1x 10 ⁶ IU/m ² 3 x týdně
	Den 15-28	Bez léčby

Příprava vakcín

Izolace Id proteinu je provedena z periferní krve nemocných s mnohočetným myelomem technikou afinitní chromatografie. Po vysrážení imunoglobulinové frakce síranem amonným v poměru 1:1 je směs míchána 24 hod.; 4 °C. Následuje centrifugace 20min; 10 000 rpm. Získaný precipitát je rozpuštěn v minimálním množství fyziologického roztoku (PBS, pH 7,3) a dialyzován pro odstranění srážecího činidla. Při dialýze je použito dialyzační střívk (68035CY, MWCO:3,5K; BioTech), dialyzační roztok (PBS, pH 7,3), doba dialýzy 24 hod. s 3násobnou výměnou dialyzačního roztoku. Následuje stanovení koncentrace M-Ig v dialyzátu imunoturbidimetricky. Vlastní izolace M-Ig afinitní chromatografií je provedena na protein-G koloně (Sigma P4691; kapacita kolony-30mg Ig/1ml Proteinu G). Vzorek je na kolonu nanesen v množství, které odpovídá kapacitě kolony. Nenavázané frakce jsou odstraněny promytím 25-50 ml fyziologického roztoku (PBS, pH 7,3). Eluce navázaného proteinu je provedena 0,2M glycínem (pH 2,7). Jsou odebírány jednotlivé frakce po 0,9 ml, které jsou okamžitě neutralizovány přidávkou 0,1ml 1M TRIS – baze. Obsah proteinů ve frakcích je stanoven na základě měření absorbance při vlnové délce 280 nm. Dále je provedena 4 hodinová inkubace s ekvivalentním množstvím proteinu KLH (Sigma) za přítomnosti 0,1% glutaraldehydu (Sigma). Výsledný konjugát je zbaven endotoxinu inkubací s Polymyxinem B (Sigma). Následuje přečištění dialýzou a přefiltrování (0,22 µm filtr) konjugátu (11). Případná přítomnost bakteriálních endotoxinů je vyloučena zavedením LAL testu (Limus Amebocyte Lysate, Bio Whittaker).

Monitorování klinické a imunologické odpovědi

Vyšetření zahrnují vyhodnocení imunitního systému a jeho reakce na vakcínu, klíčové je hodnocení léčebné účinnosti (Tabulka 2). Stimulace specifické imunitní odpovědi je hodnocena proliferací testem mononukleárních buněk v přítomnosti antigenu (thymidinový test) a ELISPOT-em. Nespecifická imunitní odpověď bude hodnocena pomocí diferenciálního krevního obrazu a výsledků flowcytometrického panelu. Specifická imunitní reakce IV. typu je hodnocena pomocí kožního testu s Id-proteinem a KLH. Současně je odebrán základní panel autoimunity pro objektivní zhodnocení možnosti rizika autoimunity (protilátky anti-thyreoglobulin IgG, ANA (ANF) screening, RF, IgE celkové).

Tabulka 2. Plán vyšetření u vakcinovaných pacientů.

Měsíce po 1. podání vakcíny	MM základ	Flow panel	Proliferační testy	ELISPOT	Kožní test	Sternální punkce
Vstup*	+	+	+	+	+	+ ^f
1. měsíc	+	+	+		+	
2. měsíc	+				+	
3. měsíc	+	+	+	+	+	
4. měsíc	+				+	
5. měsíc	+				+	
6. měsíc*	+	+	+	+	+	+ ^f
9. měsíc	+	+	+	+	+	
12. měsíc	+	+	+	+	+	+ ^f

f – fakultativně, * – odebrán výstupní test autoimunity stejný jako vstupní test

MM základ = KO + Urea, Kr, Na, K, Cl, Ca, CB, alb., všechny jaterní enzymy, kys. močová, dále na žádance na spec. vyš. bílkovin: denzita M-Ig v séru a v moči, CRP, beta-2 mikro, a také moč + sediment.

Flowcytometrický panel: panel protilátek pro antigeny T buněk (CD3, CD5, kombinace CD4/8) NK buněk (kombinace CD16/CD56), B buněk (kombinace CD19/CD20), monocytů (CD14), dendritických buněk (kombinace CD83/DR/11c a CD83/DR/123).

Kožní test: sleduje se kožní reakce na podání vakcíny, bude se sledovat erytém a indurace po 24 a 48 hodinách.

Rovněž jsou zamraženy 10 ml plazmy, 10 ml séra a 1x10⁶ mononukleárních buněk před zahájením vakcinace pro potřebu dalšího hodnocení.

Výsledky

Charakteristika pacientů

Charakteristika pacientů ve studii je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3. Charakteristika pacientů.

Počet pacientů	12 (9 žen, 3 muži)
Věk (medián, rozsah)	62 (48-76) let
Typ myelomu	8 IgG kappa, 4 IgG lambda
Doba od stanovení dg. (medián, rozsah)	59 (13-108) měsíců
Předchozí léčba	medián 8 (4-14) cyklů chemoterapie 5 pacientů 1 x SCT, 2 pacientů 2x SCT UL: 9 pac. IFN, 1 pac. DEX, 2 pac. thalidomid
Vstupní stav nemoci (medián, rozsah)	Mlg: 14,6 (10,2-34,2) g/l albumin: 42,4 (36,4-46,4) g/l beta 2-mikroglobulin: 2,1 (1,1-4,1) mg/l infiltrace kostní dřeně: 2,4 (0-10,8)%

SCT – autologní transplantace kmenových buněk, UL – udržovací léčba, IFN – interferon-alfa, DEX – dexamethason, Mlg – monoklonální imunoglobulin

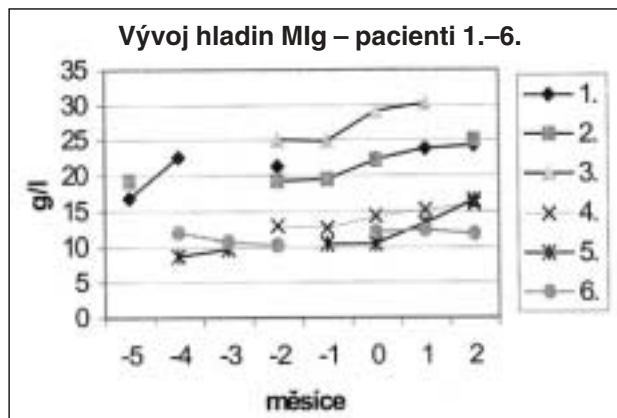
Sledování klinické a imunologické odpovědi na vakcínu

Základním parametrem při sledování klinické odpovědi na vakcinaci je koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru pacientů. Během prvních 3 vakcinací zatím nedošlo k detekovatelné klinické odpovědi (grafy 1 a 2). Výsledky proliferčních testů jsou shrnuty v grafech 3 a 4. Vzhledem ke krátké době sledování se zatím nelze k aktivaci imunologických parametrů vakcínou vyjádřit.

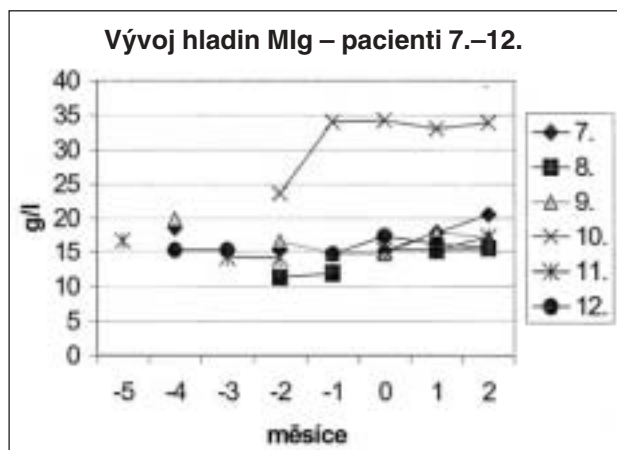
Nežádoucí účinky a reakce na vakcínu

Během prvních tří vakcinací jsme ve vakcinační studii zatím nezaznamenali závažnější toxickou reakci. U jednoho pacienta došlo k rozvoji exantému a febrilní po podání IL-2 během 4. cyklu vakcinace. U všech pacientů dochází po podání ke vzniku erytému v místě injekce, u asi 50 % pacientů i k vzniku indurace. Lokální obtíže vymizí do 3 dnů.

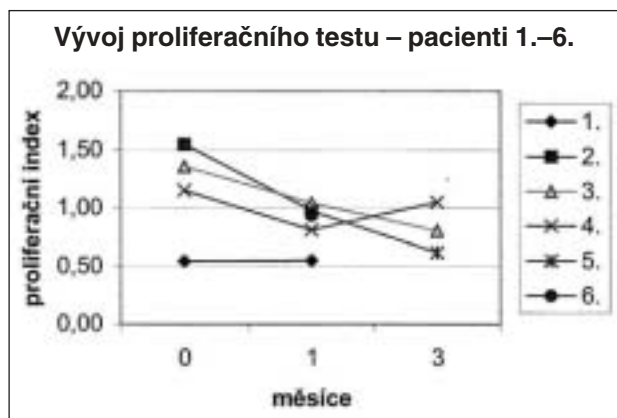
Graf 1. Vývoj hladin monoklonálního imunoglobulinu (MIg) před vakcinací a během prvních 2 měsíců vakcinace (pacienti 1.–6.).



Graf 2. Vývoj hladin monoklonálního imunoglobulinu (MIg) před vakcinací a během prvních 2 měsíců vakcinace (pacienti 7.–12.).



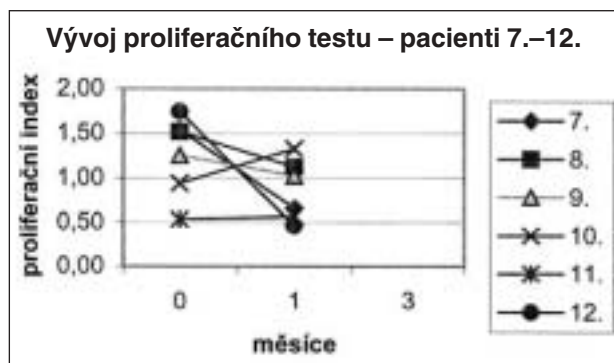
Graf 3. Výsledky proliferačních testů během prvních cyklů vakcinace u pacientů 1.–6.



Diskuse

Podání vakcíny sestávající z nádorového antigenu (Id proteinu, myelomové buňky) v kombinaci s imunostimulační látkou – proteinem keyhole limpet hemocyanin (KLH) nebo bez něj má minimální toxicitu. Odborné literatuře není popsán případ, kde by došlo k závažnějšímu ohrožení nemocného. Podle dosavadních studií však účinnost těchto vakcín nepřesahuje

Graf 4. Výsledky proliferačních testů během prvních cyklů vakcinace u pacientů 7.–12.



je 20% léčebných odpovědí. Navíc je tato odpověď nepředpověditelná a v řadě případů nekoreluje s detekovatelnou protinádorovou imunitou u nemocného. Složení optimální vakcíny a správná schémata se hledají. Současné trendy preferují podkožní podání vakcíny namísto intravenózního, při kterém dojde k vychytání DB v játrech a plicích. Opakované podání vakcíny je upřednostněno namísto jednorázového, které má minimální účinnost.

Otázka optimálního místa aplikace protinádorové vakcíny není dořešena. Jeden milión dendritických buněk aplikovaný do lymfatické uzliny má jiný výsledný efekt než stejná dávka aplikovaná intradermálně nebo intravenózně. Dostupné studie o migraci dendritických buněk dokumentují, že jen 1% DB aplikovaných do kůže dosáhne lymfatických uzlin (12,13). DB aplikované intravenózně jsou zadrženy především v plicích, játrech a slezině, ne však v uzlinách (14). Současný konsensus vycházející ze zvířecích modelů a výše uvedených studií je aplikace intradermální nebo subkutánní. Vakcína podaná podkožně je prokazatelně účinnější oproti intravenózní vakcinaci (15). Podkožní podávání bylo již provedeno v řadě studií u pacientů s mnohočetným myelomem, intradermální podání zatím jen u pacientů s jinými nádory. U vakcinace virusem vakcinie byla účinnost s.c. a i.d. podání stejná. Z praktických důvodů autoři doporučili podkožní podávání (16). U vakcinací proti infekčním onemocněním byly zaznamenány minimální rozdíly při použití podkožního či intradermálního podání. Nicméně podkožní podání umožňuje použití většího objemu v jedné dávce (17,18).

V naší studii se plánuje opakované podání vakcíny s aktivací imunitního systému během posledních tří vakcinací pomocí IL-2, který by mohl přispět k aktivaci buněčné imunity a tím k imunoterapeutickému působení vakcíny. Pro první klinické aplikace jsme záměrně nevybrali skupinu nemocných těsně po provedení autologní transplantace, u kterých nebyla výrazná účinnost pozorována a navíc zde byla účinnost velmi obtížně monitorovatelná.

Z našich předběžných výsledků vyplývá, že protinádorová vakcinace Id proteinem konjugovaným z KLH u pacientů s mnohočetným myelomem je relativně netoxická. Zatím ještě nelze hodnotit výsledky z hlediska klinické a imunologické odpovědi. Další perspektivní imunoterapeutickou možností je využití přirozeného adjuvans, dendritických buněk (5,6). Při použití dendritických buněk dochází k výraznější aktivitě odpovědi T-lymfocytů ve srovnání se samotnou Id-KLH vakcínou. Protokol klinické studie, kde by se u pacientů s mnohočetným myelomem podávaly dendritické buňky exprimující autologní Id-protein, v současnosti připravujeme.

Vypracováno s podporou grantu IGA MZČR NC 6763-3.

Literatura

1. Kwak LW, Taub DD, Duffey PL, Bensinger WI, Bryant EM, Reynolds CW, Longo DL. Transfer of myeloma idiotype-specific immunity from an actively immunized marrow donor. *Lancet* 1995; 345: 1016-20.
2. Bergenbrant S, Yi Q, Osterborg A, Bjorkholm M, Osby E, Mellstedt H, Lefvert AK, Holm G. Modulation of anti-idiotypic immune response by immunization with the autologous M-component protein in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 1996; 92: 840-6.
3. Osterborg A, Yi Q, Henriksson L, Fagerberg J, Bergenbrant S, Jeddi-Tehrani M, Ruden U, Lefvert AK, Holm G, Mellstedt H. Idiotype immunization combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in myeloma patients induced type I, major histocompatibility complex-restricted, CD8- and CD4-specific T-cell responses. *Blood* 1998; 91: 2459-66.
4. Titzer S, Christensen O, Mancke O, Tesch H, Wolf J, Emmerich B, Carsten C, Diehl V, Bohlen H. Vaccination of multiple myeloma patients with idiotype-pulsed dendritic cells: immunological and clinical aspects. *Br J Haematol* 2000; 108: 805-16.
5. Büchler T, Hájek R. Dendritic cell vaccines in the treatment of multiple myeloma: advances and limitations. *Med Oncol* 2002; 19: 213-8.
6. Büchler T, Musilová R, Kovářová L, Hájek R. Vakcíny v léčbě mnohočetného myelomu. *Klinická onkologie* 2002; 15 (Suppl): 44-7.
7. Massaia M, Borriene P, Battaglio S, Mariani S, Beggiato E, Napoli P, Voena C, Bianchi A, Coscia M, Besostri B, Peola S, Stiefel T, Even J, Novero D, Boccardo M, Pileri A. Idiotype vaccination in human myeloma: generation of tumor-specific immune responses after high-dose chemotherapy. *Blood* 1999; 94: 673-83.
8. Reichardt VL, Okada CY, Liso A. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma - a feasibility study. *Blood* 1999; 93: 2411-9.
9. Liso A, Stockerl-Goldstein KE, Auffermann-Gretzinger S, Benike CJ, Reichardt V, van Beckhoven A, Rajapaksa R, Engleman EG, Blume KG, Levy R. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 621-7.
10. Hájek R, Záčková D, Büchler T, Penka M, Krahulcová E, Kořístek Z, Vinklárková J, Adler J, Janovská E, Indrák K, Faber E, Doubek M,

- Klabusay M, Oltová A, Kuglík P, Bourková L, Dušek L, Mareschová I, Mayer J, Vorlíček J. Treatment of chronic myeloid leukemia with autologous transplantation using peripheral blood stem cells or bone marrow cultured in IL-2 followed by IL-2, GM-CSF, and IFN-alpha administration. *Med Oncol* 2003; 20: 69-76.
11. Musilová R, Táborská E, Bourková L, Büchler T, Hanák L, Kovářová L, Novotná H, Penka M, Hájek R. Příprava a použití nádorového antigenu z patologického imunoglobulinu pro pacienty s mnohočetným myelomem. *Transfúze a hematologie dnes* 2002; 8: 91-5.
12. Thomas DA, Kantarjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 564-73.
13. Morse MA, Coleman RE, Akabani G, Niehaus N, Coleman D, Lyster HK. Migration of human dendritic cells after injection in patients with metastatic malignancies. *Cancer Res* 1999; 59: 56-8.
14. Mackensen A, Krause T, Blum U, Uhrmeister P, Mertelsmann R, Lindemann A. Homing of intravenously and intralymphatically injected human dendritic cells generated in vitro from CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48: 118-22.
15. Eggert AA, Schreurs MW, Boerman OC, Oyen WJ, de Boer AJ, Punt CJ, Figdor CG, Adema GJ. Biodistribution and vaccine efficiency of murine dendritic cells are dependent on the route of administration. *Cancer Res* 1999; 59: 3340-5.
16. Conry RM, Khazaeli MB, Saleh MN, Allen KO, Barlow DL, Moore SE, Craig D, Arani RB, Schlom J, LoBuglio AF. Phase I trial of a recombinant vaccinia virus encoding carcinoembryonic antigen in metastatic adenocarcinoma: comparison of intradermal versus subcutaneous administration. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2330-7.
17. Halperin W, Weiss WI, Altman R, Diamond MA, Black KJ, Iaci AW, Black HC, Goldfield M. A comparison of the intradermal and subcutaneous routes of influenza vaccination with A/New Jersey/76 (swine flu) and A/Victoria/75: report of a study and review of the literature. *Am J Public Health* 1979; 69: 1247-50.
18. Herbert FA, Larke RP, Markstad EL. Comparison of responses to influenza A/New Jersey/76-A/Victoria/75 virus vaccine administered intradermally or subcutaneously to adults with chronic respiratory disease. *J Infect Dis* 1979; 140: 234-8.

knihy

CLINICAL ONCOLOGY - BASIC PRINCIPLES AND PREVENTION, THIRD EDITION

NEAL, A. J., HOSKIN, P. J.

Arnold, A member of the Hodder Headline Group, London 2003
294 str., 149 obr., 28 tab., ISBN 0-340-76409-0, cena 19,99 GBP.

Tato úspěšná kniha představující výtečně napsaný úvod do klinické onkologie sestává z 23 kapitol s touto tematikou: patogenéze zhoubných nádorů, principy diagnostiky a stážování zhoubných nádorů, rozhodování a komunikace, základy chirurgické onkologie, principy radioterapie, principy systematické léčby, rakovina plic a mesotheliom, nádory prsu, nádory GI traktu, urologické nádory, gynekologické nádory, nádory CNS, hlavy a krku, endokrinní nádory, sarkomy, lymfomy, hematologické malignity, maligní tumory u dětí, kožní tumory, tumory související s AIDS, karcinomy s neznámým primárním místem, náhlé onkologické příhody, paliativní péče.

V první kapitole jsou vysvětlovány genetické, chemické, fyzikální, virové, imunologické a endokrinní faktory, jež mohou hrát roli při vzniku zhoubných nádorů. Ve druhé kapitole se pojednává o stanovení diagnózy jednoduchou biopsií i více invazivními metodami (např. laparotomií nebo kraniotomií) a dále o stanovení velikosti a rozsahu nádoru za pomoci vyšetřovacích metod – snímkováním, sonografií, scintigrafií, CT, MRI, pozitronovou tomografií aj. Obsahem třetí kapitoly je komentář ke graficky prezentovanému rozhodovacímu schématu, jež sestává ze tří úrovní; na první úrovni rozhodnutí zahájit léčbu či nikoliv, na druhé rozhodnutí o radikální nebo paliativní léčbě, na třetí rozhodnutí o primární nebo adjuvantní

léčbě. Čtvrtá kapitola o chirurgické onkologii je velmi stručná s důrazem na zásahy v případě primárních nádorů, kombinací chirurgie s radioterapií, chirurgii regionálních lymfatických uzlin a paliativní chirurgii. Obsahem páté kapitoly je stručný výklad radioterapeutických přístupů s doplňky o biologických účincích ionizujícího záření a vedlejších účincích radioterapie. V šesté kapitole je probírána chemoterapie, její účinnost a toxicita, rezistence k chemoterapii, hormonální, biologická a experimentální chemoterapie. Uspořádání následujících kapitol o různých druzích nádorů je obdobné, text je členěn do odstavců o epidemiologii, etiologii, patologii, přirozené historii, příznaků, vyšetřeních, stážování, léčbě, komplikacích vztahujících se k nádorům, komplikacích spojených s léčbou, screeningu a prevenci.

Kniha je výtečně graficky upravena, uspořádání textu je mimořádně přehledné, důležité části a tabulky jsou odděleny od ostatních částí textu modrým podkladem, v některých kapitolách jsou kasuistiky, množství snímků je kvalitně reprodukováno, je připojen velmi podrobný rejstřík. V knize není citována žádná odborná literatura. Z učebnice původně napsané pro lékařské fakulty se v důsledku neustálého zlepšování a aktualizace v průběhu přípravy dvou dalších vydání (první vydání je z r. 1997) stala výtečná pomůcka nejen pro studenty, ale také pro mladé lékaře, středně zdravotnický personál i jiné pracovníky ve zdravotnictví, kteří chtějí získat přehled o tom, co je v oblasti současné klinické onkologie nejdůležitější. Adresa nakladatelství: Arnold, a member of the Hodder Headline Group, 338 Euston Road, London NW1 3BH UK (www.arnoldpublishers.com).

V. H.

IFOSFAMID A DOXORUBICIN V LÉČBĚ LOKÁLNĚ POKROČILÝCH ČI METASTATICKÝCH SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ (SMT)

IFOSFAMIDE AND DOXORUBICIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOFT TISSUE SARCOMA.

PRAUSOVÁ J., KUBÁČKOVÁ K., NOVOTNÝ J., LINKE Z., KUBALA E., KODET R., PIPKOVÁ R.

RADIOTERAPEUTICKO- ONKOLOGICKÉ ODD., FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE, PRAHA
ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICINY 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, FAKULTNÍ NEMOCNICE
V MOTOLE, PRAHA
KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY, FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE, PRAHA

Souhrn: Sarkomy měkkých tkání jsou heterogenní skupinou vzácných nádorů, představující 1 % všech dospělých malignit. Doxorubicin a ifosfamid jsou jediná účinná cytostatika dosahující léčebné odpovědi mezi 20-30 % u lokálně pokročilých či metastatických SMT. Na našem pracovišti jsme kombinací doxorubicinu v dávce 75mg/m² a ifosfamidu v dávce 5g/m² podaných v jednom dni s uroprotektivem mesnou léčily 20 nemocných s lokálně pokročilým či metastazujícími sarkomy měkkých tkání. Nejčastěji se vyskytujícím histologickým typem byl maligní fibrózní histiocytom a leiomyosarkom. V našem souboru dominovalo retroperitoneum jako primární lokalizace SMT, plíce byly nejčastějším místem sekundárního postižení. Medián věku byl 40, v souboru bylo 11 žen a 9 mužů. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby byla myelotoxicitata stupně 3a 4, která se vyskytla u všech nemocných. Febrilní neutropenie byla zaznamenána jen u 5 pacientů. Dva nemocní (10%) dosáhli kompletní remise onemocnění, u 5 (25%) byla zaznamenána parciální léčebná odpověď, ke stabilizaci onemocnění došlo u 6 nemocných (30%) a na léčbě progredovalo 7 (35%) nemocných. Medián dožítosti byl 10 měsíců, ve dvou letech po léčbě přeživalo 40% nemocných. Kombinace doxorubicinu s ifosfamidem, dvou nejefektivnějších cytostatik, je možnou léčbou pro vybranou skupinu nemocných , převážně mladých , v celkově dobrém stavu.

Klíčová slova: sarkomy měkkých tkání, paliativní léčba, chemoterapie, doxorubicin, ifosfamid

Summary: Soft tissue sarcoma are a heterogenous group of malignancy, which represents about 1% of all malignancy. Doxorubicine and ifosfamide represents the most active drugs for the treatment of advanced or metastatic disease, which achieve response rates about 20-30 %. We treated 20 patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma with the combination of doxorubicin 75mg/m² and ifosfamide 5g/m² with the uroprotective mesna applied on day one every 3 weeks. Malignant fibrous histiocytoma and leiomyosarcoma were the most often seen histiological types of STS, and the lung the predominant side of metastatic disaese. The median age was 40 years, the number of males were 9 and females 11. Myelotoxicity grade 3 and 4 was observed in all patients. 5 patients experienced febrile neutropenia. Two patients (10%) achieved complete response, 5 (25%) partial response and 7 (35%) patients progressed on the treatment. Median time to progression was 10 months, in two years follow- up still 40% of patients were alive. We conclude that the combination of doxorubicin and ifosfamide in selected young patients is an acceptable treatment approach with manageable hematotoxicity.

Key words: soft tissue sarcoma, paliative treatment, chemotherapy, doxorubicin, ifosfamide

Úvod

Sarkomy měkkých tkání jsou vzácné nádory, představující asi 1% všech malignit dospělého věku. Více jak polovina nemocných umírá na generalizaci onemocnění do 5 let od stanovení diagnózy, již s primárně generalizovaným onemocněním přichází 10% nemocných. SMT dospělého věku se vyznačují nízkou citlivostí k chemoterapii. Jedinými účinnými cytostatiky pro léčbu je doxorubicin a ifosfamid, jejichž léčebné odpovědi se pohybují mezi 20%-30% s mediánem přežívání 12 měsíců . Vzhledem k léčbě limitující kardiotoxicitě doxorubicinu se zkoušela léčba antracyklinovými deriváty ve vyšších dávkách, která avšak vedla pouze ke zvýšení toxicity bez efektu na léčebnou odpověď (1,2). Již v roce 1987 ve srovnávací studii s cyclofosfamidem ifosfamid prokázal vyšší účinnost (3) a byly zaznamenány léčebné odpovědi i u nemocných progredujících na cyclofosfamidu, ale ne na ifosfamidu. Po zavedení mesny jako uroprotektiva při léčbě ifosfamidem, bylo provedeno několik malých nerandomizovaných studií monoterapií ifosfamidem, v nichž bylo dosaženo léčebné odpovědi až 40% v závislosti na podané dávce (4,5). Logickým závěrem těchto dat je volba kombinace dvou nejúčinnějších cytostatik pro léčbu pokročilých sarkomů.

Charakter souboru

Od června 1997 do prosince 2001 jsme u 20 nemocných s lokálně pokročilým či metastazujícím sarkomem měkkých tkání

Tab. č. 1: Charakteristika souboru.

Počet nemocných	20
Věk	19-63
Medián	40
Pohlaví	
Muži	9
Ženy	11
WHO	
0	5
1	10
2	5

podali kombinovanou paliativní chemoterapii doxorubicinu s ifosfamidem. Z našeho souboru jsme vyloučili nemocné s Ewingovými sarkomy a PNETy. Jeden nemocný byl původně diagnostikován jako vřetenobuněčný tumor. Tři roky po diagnóze na základě klinického vývoje bylo doplněno vyšetření CD 117 a nádor byl reklasifikován na GIST. Věkový medián

nemocných byl 40 let (19-63 let). V našem souboru převažovali ženy v počtu 11, mužů bylo 9. Rozložení nemocných dle stavu WHO je uvedeno v tabulce č.1.

Dle lokalizace se SMK nejčastěji vyskytovaly v retroperitoneu u 7 nemocných, na dolních končetinách u 5, u třech nemocných v malé pánvi, u dvou primárně v mediastinu, jeden nemocný měl primární sarkom stěny hrudní a u jednoho byl sarkom lokalizován v třísle. Nejčastější lokalizací metastatického postižení byl plicní parenchym u 5 nemocných, u dvou nemocných bylo diagnostikováno plicní a uzlinové postižení

Tab. č. 2: Histologické typy.

Maligní fibrózní histiocyty	4
Leiomyosarkom	3
Liposarkom	2
Fibrosarkom	2
Synoviální sarkom	1
Rhabdomyosarkom	1
Maligní schwanom	2
Pleomorfní sarkom	2
Fusocelulární sarkom	1
Maligní mesenchymální	1
GIST	1

lizovaným tumorem stehna měl přítomnu metastázu v malé pánvi.

Nejčastějším histologickým typem byl maligní fibrozní histiocyty u 4 nemocných a leiomyosarkom u tří nemocných. Výskyt jednotlivých histologických typů uvádí tab.č.2.

V souboru se vyskytli tři předlčení pacienti. Jedna nemocná absolvovala jednu serii mitomycinu s 5- fluorouracilem pro kloakogenní karcinom anu, který byl při II. čtení reklasifikován na rhabdomyosarkom, u jednoho nemocného se jednalo o pravděpodobně chemoterapií indukovaný sarkom po šesti cyklech PEB pro pokročilý germinální tumor, jeden nemocný absolvoval adjuvantní aktinoterapii primárního liposarkomu stehna a ke generalizaci do plic dochází po 10 měsících od skončení adjuvantní aktinoterapie.

Podmínkou zahájení léčby byl celkový stav 0-2 dle stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) hodnota leukocytů $> 3 \times 10^9$ či absolutní hodnota granulocytů $> 2,0 \times 10^9$ a trombocytů $> 100 \times 10^9$, hladiny sérového kreatininu $< 121 \mu\text{mol/l}$, celkový bilirubin $< 31 \mu\text{mol/l}$, a hladiny albuminu $> 26 \text{ g/l}$, zohledňované především z pohledu neurotoxicity, předpokládané přežití minimálně 3 měsíce. U každého nemocného před zahájením léčby bylo provedeno vyšetření ekg a ECHO s vyloučením pacientů nízkou ejekční frakcí levé srdeční komory. U všech nemocných před zahájením léčby bylo provedeno CT vyšetření měřitelné léze primárního tumoru či metastázy k možnosti posouzení léčebné odpovědi dle WHO.

Chemoterapie: Nemocným byl podáván ifosfamid v dávce 5 g/m^2 v kontinuálním podáním na 24 hodiny či ve 4hodinové infuzi s adekvátním podáním mesny, 20% dávky v bolusovém podání před aplikací chemoterapie s následným kontinuálním podáním stoprocentní dávky ifosfamid u 24 hod. Na základě novějších dat, jsme přešli na bolusové podávání 20% celkové dávky ifosfamid u 4. a 8. hodinu od zahájení infuze ifosfamid u.

a jeden nemocný měl metastatický proces v kostech a jeden v uzlinách. 10 nemocných bylo diagnostikováno ve stadiu lokálně pokročilého inoperabilního onemocnění. Ze sedmi nemocných s přítomností plicních metastáz, místa nejčastějšího metastatického šíření, se primární tumor nacházel u 4 na stehně, u dvou nemocných v malé pánvi a u jedné nemocné v retroperitoneu. Jeden nemocný s primárně loka-

Doxorubicin v dávce 75 mg/m^2 byl podán 1.den ve 30 min. infuzi. Za 48 hodin po podání chemoterapie byla zahájena preventivní aplikace G-CSF $5 \mu\text{g/kg}$ až do obnovení hemopoese, tj. počet leukocytů $10 \cdot 10^9/\text{l}$. Léčba se opakovala za tři týdny.

Výsledky léčby a toxicita

Léčebná odpověď byla hodnocena po 2-3 cyklech chemoterapie dle zobrazovací metody CT.

Medián podaných cyklů chemoterapie byl 4 (2-8).

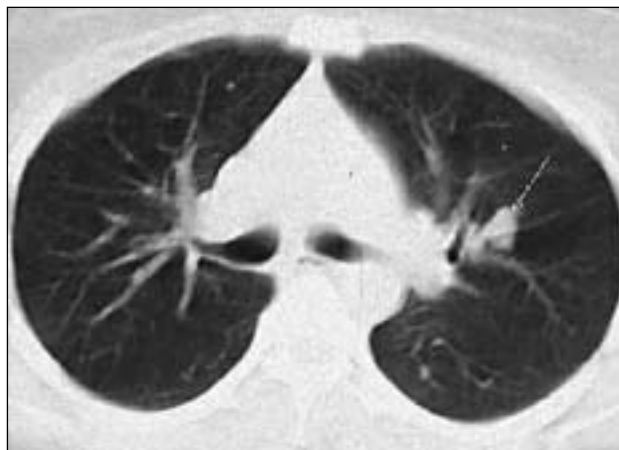
Léčebná odpověď byla hodnocena minimálně po dvou cyklech. U dvou nemocných bylo dosaženo kompletní regrese nádoru, parciální odpověď dosáhlo pět nemocných, celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 35% nemocných, u šesti nemocných byla konstatována stabilizace onemocnění. U sedmi nemocných dochází k progresi onemocnění na léčbě. Kompletní remise byla dosažena u nemocné s primárním maligním schwanomem stehna s mnohočetnými plicními metastázami v rámci onemocnění Morbus Recklinghausen (postižena matka, dcera) a trvá 24 měsíců, u druhého nemocného s primárním maligním histiocytem trvala kompletní remise pět měsíců.

Ve výskytu nežádoucích účinků dominovala myelotoxicita. U všech nemocných se vyskytla neutropenie stupně 3 nebo 4 dle klasifikace toxicity WHO. U 5 nemocných došlo k rozvoji febrilní neutropenie, u 6 nemocných jsme zaznamenali trombopenii stupně 3-4. Nehematologická toxicita stupně 3-4 byla zaznamenána pouze u dvou nemocných, u jednoho nemocného se vyskytla mukosidita a u dalšího průjem. U jednoho nemocného došlo k rozvoji centrální toxicity po aplikaci ifosfamid, která po podání methylenové modři odezněla (tab. č. 3). U dvou nemocných bylo nutné pro myelotoxicitu redukovat dávku chemoterapie o 25%. U 21leté nemocné byla chemoterapie podávána s chemoprotektivem amifostinem pro výskyt febrilní neutropenie gr.4 provázené septickým šokem s mukozitidou gr.4 při prvním cyklu chemoterapie. Během léčby nedošlo k žádnému úmrtí na toxicitu. V našem souboru s dvouletým sledováním přežívá 40% nemocných, medián doby do progresu je deset měsíců (3-25) a medián přežívání 22,5 měsíce (5-48).

Statisticky jsem hodnotili vliv pohlaví pacienta, věku pacienta, histologického gradu, celkového stavu dle WHO a přítomnost metastáz na přežití a ke kompletní a parciální remisi. K vyhodnocení byl použit Fisherův exaktní test ve statistickém software Epi Info 6. Výše uvedené parametry ovlivňující přežívání či kompletní a parciální remisi byly pokládány za statisticky signifikantní pokud hodnota $p < 0.05$.

Pro přežívání pacientů je možné v závislosti na uvedených faktorech pozorovat v uvedeném souboru pacientů následující trend. Dále přežívají ženy, pacienti starší 50 let, s gradem I,

Obr. č. 1: Vícečetné plicní metastázy u 25leté nemocné s maligním schwanomem.



Obr. č. 2: CT plic u těžce nemocné po 4 cyklech chemoterapie s regresí plicních metastáz a zánětlivou infiltrací v pravém dolním laloku.



Tab. 3.

Toxicita gr.3 a 4.	Počet nemocných
Neutropenie	20
Febrilní neutropenie	5
Trombopenie	6
Anemie	2
Mukositida	1
Zvracení	1
Centrální neurotoxicita	1

Tab. 4.

Léčebná odpověď	Počet nemocných (%)
Kompletní remise	2 (10)
Parciální odpověď	5 (25)
Stabilizace onemocnění	6 (30)
Progrese onemocnění	7 (35)

WHO 0 nebo 1 a bez přítomnosti metastázy. V uvedeném souboru je však jediným statisticky signifikantním faktorem ovlivňujícím přežívání pacientů pohlaví (ženy přežívají déle). K remisi dochází častěji u žen, pacientů mladších 50 let, s gradem 2 a 3, WHO 0 nebo 1, při přítomnosti metastázy. V uvedeném souboru není však žádný z uvedených faktorů statisticky signifikantním. Pro prokázání statisticky signifikantních závislostí na uvedených faktorech by bylo zapotřebí většího počtu pacientů.

Diskuze

Přes vysoký výskyt hematotoxicity gr.4 v našem souboru, lze považovat tuto kombinaci za vhodnou pro vybranou skupinu nemocných. 35 % nemocných jednoznačně profitovalo z této léčby. Ženy mladší 50-ti let s agresivnějšími nádory při statistickém vyhodnocení měly větší pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi. I při neprokázané statistické signifikanci lze předpokládat, že mitoticky aktivní nádory rychleji odpoví na agresivní léčbu, což ale nevylučuje možnost časně reicidivy a nemusí se promítat do ovlivnění přežití, jak je známo z výsledků velkých studií. Z pohledu celkového přežívání v našem souboru ženy starší 50 let, s nádory gradu 1 a bez přítomnosti metastáz dosahovaly delšího přežití. Tyto výsledky nedosáhly statistické významnosti při malém souboru, koreluje však s parametry 5letého přežití ve velké studii uveřejněné Blaykem v 2003(27).

Od poloviny 80. let bylo provedeno kolem 100 malých nerandomizovaných studií a tři velké randomizované studie v indikaci metastatického onemocnění. Americká Intergroup studie srovnávala kombinaci doxorubicinu a dacarbazinu s režimem MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamid, dacarbazin) (6), studie americké skupiny ECOG randomizovala nemocné do tří ramen, doxorubicin v monoterapii versus doxorubicin s ifosfamidem versus doxorubicin s mitomycinem a cisplatinou (7). Třetí studie byla organizována EORTC a srovnávala standardní léčbu 80.let CYVADIC s monoterapií doxorubicinem a jeho kombinací ifosfamidem (8). Polychemoterapií bylo dosaženo vyšší léčebné odpovědi, ale medián přežívání zůstal stejný. Kombinovaná léčba v těchto studiích vedla ke zvýšení toxicity a nutnosti redukce dávek dvou neúčinnějších cytostatik, která znamenala snížení účinnosti léčby.

V druhé polovině 90. let bylo provedeno několik studií fáze dvě kombinace ifosfamid s doxorubicinem. Cílem bylo především navození rychlé léčebné odpovědi u mladých nemocných s následnou možností chirurgického řešení u primárního či metastatického onemocnění (9,10).

Snahy o překonání rezistence na standardní dávky ifosfamid vedly k iniciaci studií eskalujících jeho dávku. Le Cesne pub-

likoval v JCO v roce 1995 výsledky studie s vysokodávkovaným ifosfamidem (12g/m² ve 3 dnech) u předlčených nemocných a dosáhl léčebné odpovědi u 33% pacientů (11). Američtí autoři v pilotní studii studii u doxorubicinem předlčených nemocných eskalovali dávku ifosfamidu na 14g/m² v záchranném režimu s podporou G- CSF. Tato práce také ukázala vyšší efektivitu bolusového podání oproti kontinuální infuzi (12). Autoři zde definovali jako rizikové faktory pro rozvoj neurotoxicity způsobené ifosfamidem nízké hladiny albuminu, vyšší věk, stav malnutrice a bulky postižení pánve. Práce německé skupiny, která podávala ifosfamid v dávce 12,5 g/m² s epirubicinem, prokázala vyšší procento léčebných odpovědí provázené delším přežíváním, které však bylo provázeno vyšším výskytem toxicity (13). Toxicita vyšších dávek ifosfamid byla prokázána i v dalších dvou evropských studiích. Multicentrická studie fáze II s kontinuálním třídenním podáváním ifosfamid v celkové dávce 12g/m² nedoporučila tuto léčbu jako standard ani u vybraných nemocných (14). Randomizovaná studie EORTC srovnávala dvě dávkovací schémata ifosfamid v první linii léčby 5 g/m² první den a 3g/m² podávané po tři dny s podporou G- CSF. Frakcionovaný režim se ukázal jako účinnější a s přijatelnou toxicitou (15). EORTC studie srovnávala dvě dávkovací schémata kombinace doxorubicinu s ifosfamidem. Eskalace dávek s podporou G- CSF nepřinesla prodloužení přežívání (16). Vyšší dávky ifosfamid než 7,5g /m² v kombinaci s doxorubicinem nebyly nikdy zkoušeny v randomizovaných studiích (17). Do dnešního dne nepanuje shoda v optimální dávkování ifosfamid.

Nová cytostatika, která prokázala účinnost u ostatních solidních nádorů, nesplnila u tohoto onemocnění očekávání. Léčba gemcitabinem ve dvou klinických studiích fáze dvě ve druhé linii se ukázala jako neúčinná (18,19). Ve studii II. fáze byl zkoušen také paclitaxel s doxorubicinem. Výsledky této kombinované léčby však neprokázaly vyšší aktivitu, než které je dosahováno léčbou doxorubicinem (20). Srovnávací studie doxorubicinu s docetaxelem neprokázala žádnou odpověď ve skupině léčené docetaxelem (21). V současné době prochází klinickým zkoušením fáze dvě a tři nové cytostatikum etacina- scidin 743 (ET-743), alkaloid získaný z mořských organismů (22).

Na základě výsledků randomizovaných studií zůstává doxorubicin standardem léčby metastatického SMT, s nímž by měly být srovnávány nové léčebné modality (10,23). Chemoterapie u metastatického či lokálně pokročilého STS si zachovává pouze paliativní charakter bez prodloužení celkového přežívání. Pro indikaci paliativní chemoterapie je nutný pečlivý výběr nemocných, načasování léčby i dávkování s přihlédnutím k rizikovým faktorům. V současné době existuje celá řada prognostických a prediktivních faktorů, ale jejich význam zůstává omezen pouze na oblast výzkumu a klinických studií (10,24,25,26). Jednoznačné místo v praktické medicíně založené na důkazech (Evidence Based Medicine) má velikost primárního tumoru, hloubka lokalizace a grade nádoru. Ve velké retrospektivní analýze dlouho přežívajících nemocných byla prokázána korelace pětiletého přežívání s ženským pohlavím, celkovým stavem, nádorovým gradem a nepřítomností jaterních metastáz (27). Dosažení kompletní remise se v této studii ukázalo jako jednoznačný předpoklad dlouhodobého přežívání. Skeptické závěry týkající se nových léčebných modalit posledních let vycházejí z americké prospektivní studie, která stratifikovala 1261 nemocných s končetinovými sarkomy podle známých rizikových faktorů. Autoři uzavírají na základě statistického zhodnocení, že prognoza pacientů s končetinovými sarkomy se za posledních 20 let nezlepšila a dosáhla vrcholu svých možností (28). Rychle rozvíjející se nové diagnostické metody molekulární medicíny, genové exprese metodou mikročipů nabízí nové možnosti diagnostiky a klasifikace sarkomů se stanovením nových prognostických faktorů a z toho implementující možnosti cílené léčby a zlepšení jejich výsledků, jako je vidíme u gastrointestinálních stromálních tumorů (29).

Závěr

Sarkomy měkkých tkání jsou značně heterogenní skupinou se vzácným výskytem. Doxorubicin v dávce 75 mg/m² lze jednoznačně považovat za standardní léčbu pokročilého či metastazujícího onemocnění.

U indikovaných pacientů lze zvažovat kombinační léčbu s druhým nejúčinnějším cytostatikem, ifosfamidem. U jedinců progredujících na primární léčbě se nabízí možnost podá-

vání vysokodávkovaného ifosfamidu či účasti ve studiích fáze I a II.

Vzhledem ke zmíněné charakteristice této skupiny nádorů, s cílem onkologické léčby založené na faktech, by mělo být naší snahou, nabídnout nemocným účast v dobře navrhovaných klinických studiích s dostatečným nábořem pacientů. Jen závěry takovýchto studií mohou zásadním způsobem ovlivnit a zkvalitnit naši léčbu.

Literatura

1. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, et al: Adriamycin Versus Epirubicine in Advanced Soft Tissue Sarcoma. A Randomized Phase II/Phase III Study of EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*, Vol.23, 10, 1477-1483, 1987
2. OS Nielsen, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al: High- dose epirubicine is not an alternative to standard dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and sarcoma group. *British J of Cancer*, 78,12, 1643-1639, 1998.
3. Brawell VHC, Mouridsen HT, Santoro A, et al: Cyclophosphamide versus ifosfamide : final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 23: 311-321, 1987
4. Antman KH, Ryan L, Elias A, et al: Response to Ifosfamide and Mesna: 124 Previously Treated Patients With Metastatic or Unresectable Sarcoma. *J Clin Oncol*, 7,1,126-131, 1989.
5. Palumbo R, Palmeri S., Antimi M., et al: Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology*, 8, 1159-1162, 1997.
6. Antman KH, Crowley J, Balcerzak S, et al: An intergroup phase III randomized study of doxorubicine and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft issue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 11: 1276-1285, 1993
7. Edmonson JH, Ryan LM, Lum RH, et al: Randomized comparison of doxorubicine alone versus ifosfamide plus doxorubicine or mitomycine, doxorubicine and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 11: 1269-1275, 1993
8. Santoro A, Tursz T., Mouridsen H, et al: *J Clin Oncol*, 13,7,1537-1545, 1995.
9. Spiro AI, Ettinger DS: The Use of Chemotherapy in Soft Tissue Sarcomas. *The Oncologist*, 7, 348-359, 2002.
10. Dirix LY, AT Van Oosterom: Soft tissue sarcoma in adults, *Current Opinion in Oncology*, 11, 285-295, 1999.
11. LeCesne A, Antoine E, Spielman M, et al: High- dose ifosfamide: Circumvention of resistance to standard –dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 13: 16000-1608, 1995
12. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al: High-Dose Ifosfamide in Bone and Soft Tissue Sarcomas: Results of Phase II and Pilot Studies- Dose- Response and Schedule Dependence , *J Clin Oncol*, 15,6,2378-2384, 1997.
13. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger, et al: Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide , epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: A phase II study. *J Clin Oncol*, 16: 1438-1443, 1998
14. Nielson OS, Judson I, van Hoese, et al: Effect of high- dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 36, 61-67, 2000
15. Van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al: Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second –line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer*, 38, 2397-2406, 2002
16. LeCesne A, Judson I, Crowther D, et al: Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicine plus ifosfamide versus high-dose doxorubicine plus ifofamide plus recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the EORTC/Soft tissue sarcoma group. *J Clin Oncol* 18: 2676-2684, 2000
17. Reichardt P.: High-dose chemotherapy in adult soft tissuse sarcoma. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 41, 157-167, 2002
18. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al: Phase II Clinical Investigation of Gemcitabine in Advanced Soft Tissue Sarcomas and Window Evaluation of Dose Rate on Gemcitabine Triphosphate Accumulation. *J Clin Oncol*, 19, 15, 3483-3489, 2001
19. Švancárová L, Blay JY, Judson IR, et al: Gemcitabine in advanced adult soft- tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 38, 556-559, 2002
20. Pivot X, Chevreau CH, Cupissol D, et al: Phase II Trial of Paclitaxel-Epirubicine in Patients With Recurrent Soft- Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol*, 25,6, 2002
21. Verweij J, Lee SM, Ruka W, et al: Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicine in first-and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: aa study of the EORTC Soft Tissue and Bone sarcoma group, *J Clin Oncol*, 18, , 2081-2086, 2000
22. Puchalski TA, Ryan D, Garcia- Carbonero R, et al: *Cancer Chemothe Pharmacol*, 50, 309-319, 2002
23. Di Paola, Nielsen OS: The EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 38, S 138-S141, 2002
24. Skapek SX, Chui CH: Cytogenetics and the biologic basis of sarcoma. *Current Opinion in Oncology* 12:315-322, 2000
25. Žaloudík J, Talač R, Vagunda V, et al: Sarkomy měkkých tkání-přehled nejnovějších diagnostických a léčebných postupů. *Klinická Onkologie*, 13:143-150, 2000
26. Merimsky O, Issakov J, Bickels J, et al: ErbB-4 expression in limb soft tissue sarcoma: correlation with the results of neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*, 38, 1335-1342, 2002
27. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, et al: Advanced soft tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*, 39, 64-69, 2003.
28. Weitz J., Antonescu CHR, Brennan MF: Localized extremity Soft Tissue Sarcoma: Improved Knowledge With Unchanged Survival Over Time. *J Clin Oncol*, 21, 2719-2725, 2003
29. Nielsen TO, West RB, Linn SC, et al: Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *The Lancet*, 359, 1301-1307, 2002

NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ PROGRAM – ANACHRONISMUS ČI PERSPEKTIVA?

NATIONAL ONCOLOGICAL PROGRAM – ANACHRONISM OR FUTURE VIEW?

ŽALOUĐÍK J.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Ve dnech 25.-28.listopadu 2003 se konala v ženevském sídle Světové zdravotnické organizace (WHO) pracovní konference s názvem Konzultace strategie pro zlepšení a posílení programů dohledu nad rakovinou v Evropě (*WHO Consultation on Strategies to Improve and Strengthen Cancer Control Programmes in Europe*). Pro termín „cancer control“ vlastně ani výstižný český ekvivalent nemáme. Formulace „kontrola rakoviny“ je v češtině zavádějící, dohled nad rakovinou zní dohlížitelovsky a v důsledku pasivně, volný překlad výrazem boj s rakovinou vyznívá zase příliš pateticky. Je-li problém už se samotnou českou terminologií, bývá obvykle také problém s vyzrálostí obsahu onoho pojmu.

Konference se mohli zúčastnit podle pozvání organizátorů z WHO za republiku pouze tři zástupci. Za odbor zdravotní péče MZd ČR se zúčastnila MUDr. Radka Řízková, za Ligu proti rakovině Praha prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrSc. a já z pověření výboru České onkologické společnosti. Přítomny byly delegace 18 evropských zemí s důrazem na státy východní Evropy, reprezentanti asi dvacítky celoevropských organizací a konzultanti z USA a Kanady.

S účastí na konferenci souvisela i příprava, spočívající ve vyplnění dosti komplexního dotazníku, který měl charakterizovat stav onkologické péče v republice. S organizátory z WHO jsme byli nuceni komunikovat již v této přípravné fázi, abychom si ujasnili metodiku a případné dopady mnohdy jen odhadovaných údajů v kontextu celé konzultační konference. Ještě jsme se u nás totiž příliš nedohodli, jaké parametry budeme používat pro hodnocení jednotlivých aspektů zdravotní péče v mezinárodně zavedených kategoriích jako jsou **indikátory** (*indicators*) různých činností, jejich **výstupy** (*outputs*) a **výsledky** (*outcomes*).

Účast na tomto intenzivně vedeném čtyřdenním pracovním setkání, tamější výměna zkušeností i materiály WHO, jako například druhá edice kolektivní monografie *National Cancer Control Programmes – Policies and Managerial Guidelines* z roku 2002, nesporně nutí k zamyšlení **jak reagovat v České republice**.

Formulaci Národního onkologického programu mohou někteří pokládat za anachronismus z naší socialistické minulosti. S tím však jaksi nekoresponduje výzva WHO a UICC evropským státům mít jasně formulované *National Cancer Control Programmes* a usilovat o jejich propojování a harmonizaci v *European Cancer Control Network*. Konzultační konference byla zaměřena zejména na východoevropské země. Poněkud nezohlednila, že právě bývalé socialistické státy podobné onkologické programy již měly jako součást centralizované zdravotní politiky státu a instruktaž v této věci potřebují možná méně než mnohé západní země. Faktem ovšem je, že většina východoevropských států tyto své programy v souvislosti s celospolečenskými proměnami opustila a pozapomněla.

Očekávání kladená do *National Cancer Control Programmes* čili národních onkologických programů jsou v evropských organizacích značná. **Zkušenosti západoevropských zemí**, z realizace onkologických programů v minulé dekádě, demonstrují pozitivní posuny v řadě ukazatelů popisujících výskyt

a výsledky léčby zhoubných nádorů. Je známo, že nejen prezidenti USA Nixon a Clinton v minulosti, nýbrž i francouzský prezident Chirac v současnosti dokázali **pozvednout boj s rakovinou na jeden z hlavních úkolů celé společnosti**, aniž by jej spojovaly se stranickou politikou nebo pouze s resortem zdravotnictví. Tato podpora osvícených státníků, na kterou ve věci boje s rakovinou naše společnost teprve čeká, měla především upozornit, že jde o problém celospolečenský a multifaktoriální, nikoli pouze resortní a zdravotnický.

V tomto duchu se nesla i celá čtyřdenní konzultační konference v Ženevě. Ačkoli u nás bývá projednávání problematiky onkologie spojováno manažery i veřejností především s protinádorovými léky a rostoucími náklady, v Ženevě se o cytostatikách za celé čtyři prakticky nehovořilo. Bylo zřejmé, že protinádorová chemoterapie, radioterapie či chirurgické metody léčby jsou pokládány pouze za dílčí kolečka mnohem většího soukolí, v němž mnohem **zásadnější roli sehrává prevence a časná diagnostika**.

Označení „cancer control program“ překladem „onkologický program“ není ostatně nejšťastnější právě proto, že již primárně svazuje problematiku boje se zhoubnými nádory s medicínskou odborností a vyjímá ji poněkud z odpovědnosti také ostatních resortů a organizací, zejména však z **odpovědnosti každého jednotlivce za vlastní zdraví**. To se pak projeví zejména v chabé prevenci a opožděné diagnostice nádorů, kdy nemalá část dotazovaných pokládá třeba preventivní prohlídky za výlučnou odpovědnost lékaře a nikoli občana samotného. A protože skutečné zdravotní pojištění jako řešení zdravotních rizik a pojistných událostí u nás prakticky neexistuje a zdravotní pojišťovny pouze distribuují povinnou zdravotní daň, chybí i tento motivační nástroj.

Ve skutečnosti však v České republice **disponujeme kapacitami, institucemi, méně již ucelenými programy** pro boj se zhoubnými nádory, které by docela snesly srovnání i s vyspělým zahraničím. Pokud by ovšem byly srozumitelně pojmenovány jejich role a cíle v kontextu se společnou vizí redukce výskytu a úmrtnosti na rakovinu. V Evropě, USA, Kanadě i Austrálii patří ostatně k dobrému vychování **nebránit se deklarování celospolečensky prospěšných programů** a být spolu s mnoha jinými tím „*who cares*“ (kdo se stará, pečuje, vyvíjí zájem) na rozdíl od méně civilizovaného přístupu toho „*who does not care*“ (kdo se nestará a nezajímá). Takový přístup by možná mohl být označen za onen socializující, již nemoderní a ve světě méně kompetitivní pozůstatek dřívějšího budování západoevropských zemí jako států veřejného blaha, pokud by ovšem nepřicházel právě z USA a Kanady. To se projevilo mimo jiné i v Ženevě účastí severoamerických konzultantů jako expertů a zprostředkovatelů diskuse na této ryze evropské konferenci. Je v tom také kus amerického pragmatismu. **Rakovina je politikum**.

Je poměrně kuriózní, že tyto diskuse o speciálních problémech zdravotní politiky Evropské unie se odehrávají na švýcarské půdě a pod nemalým vlivem odborníků ze Švýcarska, které členem EU není ani se jím být nechystá. Sami Švýcaři však odhalovali jako spíše negativní příklad naprostou koncepční roztržičnost onkologické péče ve vlastní zemi, podtrženou navíc rozdíly zdravotních politik v šestadvaceti kantonech o velikosti našich okresů. Je ovšem skutečností, že uvažování Švýcara jako klienta zdravotní péče i jeho zdravotní pojišťovny je zcela odlišné od našeho a hnacím motorem onkologické prevence je v zemích jako Švýcarsko, ovšem i USA, právě občan samotný, jeho zájem na udržení vlastního zdraví a individuální odpovědnost.

Zřejmě **doba dozrála** či nás dohnala, abychom i v souvislosti s květnovým vstupem do EU nezůstávali stranou hlavního proudu, když jsme v České republice navíc v docela dobré pozici jak zkušenostmi z minulosti, tak i udržením a nesporným vylepšením mnoha standardů onkologické péče v posledním desetiletí.

Takový **Národní onkologický program České republiky** může ostatně vypadat velmi jednoduše a lze jej v několika bodech přiblížit každému občanovi či instituci, která má mít vliv na jeho úspěšnost. Že incidence i mortalita na zhoubné nádory je u nás v celoevropském kontextu nadprůměrná, to je zřejmé. Že naše populace bude v nejbližších dekádách stárnout a problematika rakoviny vystoupí do popředí ještě více, to je rovněž nepochybné. Zbývá tedy naznačit komplex opatření či úkolů, které nárůst zmírní, zadrží a případně u některých nádorových diagnóz obrátí v trend klesající.

1. Jako první může být pojmenována třeba **primární prevence a výchova k udržení zdraví**, která ovšem musí fungovat již na školách. Redukce kuřáctví, zvláště naléhavá mezi ženami, pomoc kladným změnám ve výživě a životním stylu i základní zdravotní gramotnost populace, která přispívá i k časnému zachytu nádorů, to vše je třeba zajišťovat již od útlého věku a kontinuálně především u mladé generace.
2. Platí mezinárodní konsensus, že **skriningové programy (screening)**, tedy vyhledávání časných forem zhoubných nádorů a prekanceróz v asymptomatické populaci, má smysl a pomáhá v redukci úmrtnosti na **rakovinu prsu, hrdla děložního a kolorekta**. U prostaty, plic a kůže doklady o přínosu organizovaného skriningu chybějí, což však neznamená, že by neměly být předmětem pozornosti širší primární prevence a preventivních prohlídek, zejména pak v rizikových skupinách. Skriningový program může však být veden s přiměřenou efektivitou, kvalitou i cenou pouze za předpokladu kontinuity a odborných kontrolních mechanismů průběžně hodnotících jeho fungování. Mammární skrining má u nás zaveden systém akreditace pracovišť i monitorování výsledků a má tedy výborné předpoklady stát se příkladem fungování takového programu sekundární prevence. Není důvod proč by za podobných kautel nemohly být vedeny i další dva, zatím dosti neprůhledné skriningové programy karcinomu hrdla děložního a karcinomu kolorekta. Není to věcí technologie, kvalifikace ani hustoty sítě pracovišť, nýbrž pouze věcí organizace a převzetí odpovědnosti pojmenovaným garantem.
3. **Zlepšení časné diagnostiky nádorů (early detection)**, tedy zachytu nádorů při počínajících symptomech, je u nás možné především ve spolupráci s praktickými lékaři a dalšími specialisty ujasněním si a dotažením systému preventivních prohlídek a účelné spolupráce onkologů s první linií styku s pacientem. Záměrně neříkám onkologických preventivních prohlídek, protože jde o účelnou integraci s časným zachytem také chorob kardiovaskulárních a metabolických. U tisícových onkologických diagnóz činí proporce plně vyléčitelných prvních stádií onemocnění v naší republice kolem dvaceti procent, což je velmi málo. Z vyspělých států je známo, že proporce prvních stádií mohou být dvojnásobné, a to na úkor redukce stádií pokročilejších, což automaticky znamená pokles úmrtnosti bez jakýchkoli investic do léčebných inovací.
4. **Pojmenování sítě specializovaných pracovišť**, která zajišťí kvalifikovanou komplexní diagnostickou, léčebnou i poléčebnou péči o onkologicky nemocné, bude v našich patrně nejkontroverznějším bodem, přestože v praxi ona pracoviště obvykle známe a využíváme. Pro diagnózy tisícové a stovkové to bude nepochybně pracovišť více, pro vzácnější nádorová onemocnění jich může být v republice jen pár či dokonce jedno. Pokud by však šlo o formální uznání nebo akreditaci, objeví se celá řada obstrukcí, námitek a hájení vlastních malých pozic prakticky ze všech zdravotnických zařízení. Specializovaná onkologická pracovišť

tě proto musejí lépe spolupracovat, zveřejňovat své výsledky a zvyšovat standardy péče nad běžný průměr, aby selekce zařízení probíhala zdola a pacientem samotným, nevidíme-li nikoho, kdo by selekci mohl akreditačně zajistit či nařídit shora. Marketing zdravotních služeb nabízenou a dokladovanou kvalitou je v našich státních či krajských zařízeních teprve v plenkách, což však neznamená, že by celý tento bod měl z Národního onkologického programu vypadnout. Naopak, právě tento bod bude zvláště citlivě sledován a vyhodnocován samotnými pacienty, včetně zahraničních klientů, jejichž uvažování a rozhodovací schopnosti se rovněž budou vyvíjet podlé příkladů EU. V této souvislosti je nadějně, že se objevuje diskuse o HTA (**health technology assessment**) v onkologii a že nás letošní červnová evropská konference v polském Krakově na toto téma nestihne úplně nepřipraveně.

5. **Prosazování ekvity** v onkologické péči je zdánlivě nejméně srozumitelným bodem, ačkoli právě zde máme poměrně hodně zkušeností. Ekvita, zde tedy rovný přístup ke zdravotním službám, je u nás po celá desetiletí zakotven přímo v zákoně. Neřešíme tedy ten aspekt, které dosud řeší i mnohé rozvinutější země. Na druhé straně je ve věku informací dalším aspektem ekvity také rovný přístup k informacím o zdravotních službách a jejich kvalitě. A zde jsme teprve na počátku. Disponujeme sice Informačním onkologickým centrem MOÚ s telefonickým či mailovým přístupem k základní informaci o nabídce onkologických služeb v celostátním měřítku, podobnou infolinkou Ligy proti rakovině a možností využít přímé informace také v lokálních zdravotnických zařízeních, povědomí občanů pro využívání tohoto práva je však poměrně nízké. Informace o kvalitě služeb daného zařízení, doložené skutečnými výsledky, u nás prakticky poskytovány nejsou. Stejně tak dosud vážné srovnávání čili „benchmarking“ pracovišť, jak z vlastní vůle a potřeby, tak třeba na uzavřených odborných fórech a manažerských jednáních. Formální ekvita tedy v naší republice existuje, skutečná ještě dlouho existovat nebude, pokud se neprosadí **metody sebevaluace a benchmarkingu** také ve zdravotnictví, zde tedy v onkologii.
6. **Zařízení pro paliativní a terminální pacienty** a péči všech typů o nevyléčitelně onkologicky nemocné je třeba organizovat a stabilizovat počtem i kvalitou služeb. Ponechávám této významné části onkologické péče pouze na náhodné charitativní činnosti není možné. Není cílem řešit všechny tyto případy pouze hospitalizací. Rezervy jsou i v monitoringu léčby bolesti těchto nemocných, ošetřovaných ambulantně, a zejména pak v domácí péči. Jistěže vznikne námitka, že chybějí prostředky, nicméně obávám se, že dosud nebylo ani vyčísleno jaká je potřeba a jak má vypadat cílový stav přijatelné úrovně.
7. Program bez **práce s reálnými datovými soubory** je programem od počátku prázdným. Existenci Národního onkologického registru, vedeného již po třicet let, je třeba nejen uhájit, ale především zkvalitnit a **vrátit do rukou lékařů**, od nichž data pocházejí. Lékaři jsou na rozdíl od úřadů plně kompetentní pro práci s údaji o nemocných, neboť je nedílnou součástí jejich práce a odpovědnosti kvalifikovaně nakládat s osobními údaji, soukromím a důvěrou nemocných. Lze si představit několik způsobů řešení jak nevystavit nemocného úniku údajů o jeho nemoci mimo zdravotnické prostředí, jemuž sám nemocný tato osobní data svěřil, a přitom umožnit práci s agregovanými a anonymizovanými údaji pro epidemiologické a organizační účely. Nelze však zastavit **hodnocení parametrů souvisejících s kvalitou péče** o onkologicky nemocné, neboť je to především v zájmu oněch nemocných. Zvláště tuto problematiku jsme v Ženevě konzultovali na plenárním fóru, protože se u nás objevují i desinformace, že omezení práce s medicínskými daty přináší právě vstup do EU. Konstatuji, že jak zástupce Komise EU, tak zástupci WHO, UICC a IARC zdůraznili,

že kritéria pro práci s medicínskými údaji jsou formulována výhradně jako harmonizační a je tedy rozhodující odborná kompetence jednotlivých států udržet kontinuitu a celistvost databází. Zástupci jmenovaných institucí projeví upřímnou ochotu podporovat stabilitu i modernizaci onkologického registru i v České republice, a bude-li třeba i vysláním expertů.

8. Posledním, nikoli však významem, je také bod deklarující **podporu onkologickému výzkumu, inovacím a vzdělávání**. Tento bod netřeba příliš komentovat. Limitací výzkumu jsou kromě kvalifikace pouze zdroje, které jsou u nás usměrňovány grantovými agenturami a odbornými komitami. Je pozitivní, že se již možná více soustředujeme a výzkum s praktickými dopady do praxe (*translational research*) a výzkum na konkrétní objednávku (*contract research*). Onkologické vzdělávání zaznamenalo v poslední dekádě značný rozmach. Nejen, že na rozdíl od dřívějšíka již máme dostatek onkologických skript, monografií a učebnic z vlastní české produkce, ale je také **plně institucionální a postgraduální onkologická výuka a příprava**, včetně specializačního a doktorského studia, případně i habilitací a profesur v oboru onkologie. Značný kus práce byl odveden ve výchově specializovaných onkologických sester a v porozumění specifikům paliativní péče. Disponujeme zavedenými celostátními odbornými časopisy Klinická onkologie a Onkologická péče a Brno, Český Krumlov, Olomouc, Ostrava i Praha i jsou místy již tradičních onkologických konferencí, rozložených v průběhu celého roku.

Je možná problém, **co si počít** s takovou deklarací jako je Národní onkologický program. Mnozí setrvávají v přesvědčení, že jde o anachronismus, mnozí jej pochopí jako nutnou slohovou europráci bez dalšího dopadu. Program je především nutno **stručně formulovat**. Metody jak dále učinit tento program vitálním jsou dvě a na sebe navazují. Za prvé, nechat se pod takový program veřejně **podepsat** celou řadu institucí, které mohou mít na plnění kteréhokoli z bodů sebemenší vliv. Jde o ministerstva, krajské úřady, poslance zdravotní výbory, specializované ústavy a instituce, fakultní či krajské nemocnice, školy všech stupňů, odborné společnosti, společenské organizace a charitativní aktivity. A proč ne i významná média? Výpovědní hodnotu pro veřejnost má jak připojení podpisu, tak i jeho nepřipojení. Druhou metodou je **omílat a omílat**, stále a dokola, právě tak jako stále a dokola rostou nové a nové nádory. Občasné lze kampaň zvýraznit, ale hlavně stále omílat a dostávat do podvědomí laiků i odborníků, poslanců i veřejných správců, zejména však školní mládeže až po školy vysoké. Ostatně s omíláním programu pořád dokola má svou dobrou zkušenost příroda variacemi v molekule DNA, politické strany s programy varírujícími jen před volbami a po nich, obchodní řetězce reklamou na kdeco a kdykoli, ideologové všech typů a vyznání od nepaměti, ostatně s omíláním programu máme jistou zkušenost i z televize. Má-li se tedy tak nevinná a pro mnohé nezáživná deklarace jakou je Národní onkologický program dostat do života, musí se přizpůsobit omílání také. Riziko rakoviny nebude za pár let o nic menší než nyní, avšak riziko, že nám leccos ve světě uteče naopak s časem narůstá.

HRADECKÉ DNY 2004

HRADEC'S DAYS 2004

ODRÁŽKA K., PETERA J.

KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE
FN HRADEC KRÁLOVÉ

Ve dnech 20. a 21. února letošního roku se konal V. ročník onkologického sympózia Hradecké dny 2004. Akce se již tradičně uskutečnila v historických prostorách Nového Adalbertina na Velkém náměstí. První den sympózia byl věnován radi-

oterapii, druhý den radioterapii v kombinaci s chemoterapií. V úvodu účastníky přivítali doc. Petera za pořádající pracoviště a Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP a prof. Vorlíček za Českou onkologickou společnost ČLS JEP. Auditorium poté oslovil ředitel Fakultní nemocnice Hradec Králové doc. Heger, který také tlumočil pozdrav děkana Lékařské fakulty Univerzity Karlovy Hradec Králové prof. Paličky.

První dopolední blok byl věnován nádorům baze lební. Přednášky neurochirurga (dr. Látr, Hradec Králové) a otorinolaryngologa (doc. Vokurka, Hradec Králové) demonstrovaly, jak velký pokrok učinila chirurgie baze lební v posledních 10 letech. Neurochirurgové využívají celou řadu přístupů podle uložení a charakteru onemocnění. Lze takto operovat v oblasti klivu či kavernosního sinu. ORL klinika využívá u vybraných procesů rinobaze endonazální endoskopii. Výkon je spojen s aplikací nových technologií (laser, argonová plasmakoagulace). Endoskopicky je možné operovat cystické a nepříliš vaskularizované nádory. Další tři přednášky se zabývaly radioterapií baze lební. Gama nůž (dr. Liščák, Praha) je vhodný pro léčbu meningomů do velikosti přibližně 30 mm, zejména v rizikové oblasti kavernosního sinu. Další indikací jsou adenomy hypofýzy a vestibulární schwannomy, kde je radiochirurgie spojena s nízkým rizikem postižení lícního nervu. Větší léze baze lební a nádory v blízkosti kritických struktur mohou být léčeny stereotaktickou frakcionovanou radioterapií (dr. Malinová, Praha). Možnosti radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) ukázali ve své přednášce autoři z pořádajícího pracoviště (doc. Petera, Hradec Králové). Analýza prvních pěti pacientů léčených IMRT pro meningiom baze ukázala dobrou homogenitu dávky v cílových objemech komplikovaného tvaru, dobrou toleranci léčby a dobrou časnou odpověď. Nádory baze lební jsou ideálním příkladem multidisciplinární onkologické léčby. Jenom tak lze dosáhnout optimálních výsledků.

V rámci druhého dopoledního bloku byla prezentována data o chronické toxicitě u 152 pacientů, kteří byli léčeni trojrozměrnou konformní radioterapií (3D-CRT) pro karcinom prostaty (doc. Odrážka, Hradec Králové). Velmi zajímavá byla problematika IMRT u nádorů hlavy a krku (dr. Vošmik, Hradec Králové). Tato lokalita je na jednu stranu obtížná pro svoji anatomickou komplikovanost, na druhou stranu přitažlivá pro možnost simultánního integrovaného boostu či alterovaně frakcionačních režimů. Gama nůž se vedle brachyterapie stále více prosazuje v léčbě uveálního melanomu. Prezentovány byly léčebné výsledky u velkého souboru pacientů (n = 81) (dr. Šimonová, Praha).

První odpolední blok byl věnován brachyterapii. Úvodní přednášky se týkaly zajištění kvality v brachyterapii (dr. Stankušová, Praha; ing. Žáčková, Praha). Precizně vypracovaný program motolského pracoviště je veden v databázi Microsoft Access a umožňuje pozdější vyhodnocení výsledků. Endobronchiální brachyterapie u plicního karcinomu byla tématem přednášky pořádajících autorů (dr. Jílková, Hradec Králové). Originální a klinicky cenné bylo monitorování vrcholové výdechové rychlosti. Experimenty s polymerním gelovým dozimetrem potvrdily jeho výhody při ověření prostorově složitě dávkové distribuce (ing. Hrbáček, Praha). Dvě závěrečné prezentace se zabývaly hypertermií. Domácí autoři (dr. Zoul, Hradec Králové) referovali o velmi dobré lokální kontrole při kombinaci radioterapie a hypertermie u lokoregionálních recidiv karcinomu prsu. Hypertermii v rámci primární komplexní léčby u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku aplikovali lékaři ve FN Bulovka (dr. Kubeš, Praha).

Radiologická fyzika byla tématem druhého odpoledního bloku. Ožehavému tématu chyb v radioterapii se věnoval s přehledem jemu vlastním fyzik pořádajícího pracoviště (ing. Zouhar, Hradec Králové). IMRT lze provozovat v klinické praxi pouze ve spojení s adekvátními testy a individuální dozimetrií. První a esenciální podmínkou pro IMRT je kvalitní fyzik. Zajímavá byla přednáška na téma gravitační blok v radiotera-

pii. Seznámili jsme se s teorií i praxí této metody modulace svazku (ing. Frencl, Praha). Extrakraniální stereotaktická radioterapie (ECSR), přínos IMRT pro ECSR a porovnání plánů z různých plánovacích systémů byly náplní další prezentace (ing. Dvořák, Praha). S metodikou zajištění kvality technik IMRT na pardubickém pracovišti seznámil přítomné vedoucí oddělení (doc. Vaňásek, Pardubice). Zahraniční účastník (dr. Králik, Bratislava) referoval o využití obrazového záznamu na vlastním pracovišti. Vícelistový kolimátor lze s výhodou použít namísto bloků při paliativní radioterapii bronchogenního karcinomu (prim. Macháňová, Liberec). Komerční prezentace firmy Varian informovala o nové verzi verifikačního a řídicího systému VARIS Vision 7.0 (ing. Bočánek, Varian). Závěr prvního dne sympózia patřil radiobiologii a diagnostice. Cdc25A fosfatáza je protoonkogen, který se podílí na regulaci buněčného cyklu. Autoři z Vojenské lékařské akademie zkoumali vliv inhibice ATM kinázy na degradaci Cdc25A fosfatázy po ozáření (doc. Vávrová, Hradec Králové). Nukleární medicína může nabídnout další z řady metod, které jsou založeny na aplikaci analog somatostatinu. Depreotid značený ^{99m}Tc je vhodný pro diferenciální diagnostiku plicních procesů. U vybraných malignit (karcinom plic, karcinom prsu, karcinoid) je senzitivita a specifita vyšetření stejná nebo vyšší v porovnání s pozitronovou emisní tomografií (prim. Vižďa, Hradec Králové). Bolest při metastatickém postižení skeletu lze ovlivnit osteotropními radiofarmaky. Přehledně a vtipně byly porovnány nejčastěji používané radionuklidy ³²P, ⁸⁹Sr, respektive ¹⁸⁶Re (dr. Doležal, Hradec Králové). Kombinace radioterapie s chemoterapií byla odbornou náplní sobotního dopoledne - druhého dne sympózia. Atraktivní byl hned první blok, který konfrontoval radioterapii s chemoradioterapií. Základním nedostatkem randomizovaných trialů, z nichž je odvozován efekt chemoradioterapie u nemalobuněčného karcinomu plic, je suboptimální provedení radioterapie. Logickou rozvahu a první zkušenosti s režimem CHARTWELL (akcelerovaná frakcionace) prezentovali autoři z FN Královské Vinohrady (dr. Feltl). Druhá přednáška pojednáva-

la o akutní toxicitě a odpovědi u 45 pacientů s nádory ORL oblasti. Léčebný režim tvořila radioterapie, konkomitantní chemoterapie a u části pacientů hypertermie (dr. Pála, Praha). Nemalý zájem publika vyvolal referát o vztahu radioterapie a chemoterapie u nádorů hlavy a krku, umocněný výkonem řečníka (doc. Kovařík, Praha). Výsledky alterovaných frakcionačních režimů jsou přinejmenším srovnatelné s výsledky chemoradioterapie; standard neexistuje. Doklady o dobré toleranci chemoradioterapie karcinomu čípku děložního při podpoře erytropoetinem byly předmětem další přednášky (prim. Stejskal, Jihlava). Radioterapie v kombinaci s temozolomidem vykazuje přijatelnou akutní toxicitu u pacientů s maligními gliomy (dr. Pajdlhauser, Praha). Výsledky studií fáze III nejsou dosud k dispozici. Onkologičtí pacienti vyššího věku zasluhují kategorizaci dle stupně rizika, geriatrické vyšetření, maximální možnou onkologickou léčbu a intenzivní terapii její toxicity (dr. Kvěch, Praha).

Druhý dopolední blok přednášek byl zahájen velmi zajímavou prezentací doplněnou o kasuistiku (dr. Jandík, Hradec Králové). Odlišení recidivy od poléčebných změn může být u kolo-rektálního karcinomu dosti obtížné. Klíčem k úspěchu v diferenciální diagnostice je volba vhodných dispenzárních vyšetření a spolupráce onkochirurga s onkologem. Neoadjuvantní radioterapie v kombinaci s capecitabinem je dobře tolerována. Akutní toxicita stupně III dle WHO byla zaznamenána pouze u 3 z 25 pacientů (prim. Vítek, Praha). Pooperační chemoradioterapie u karcinomu žaludku zlepšuje přežití. Zkušenosti u prvních 20 pacientů (radioterapie 45 Gy + FUFA Mayo režim 5 cyklů) jsou povzbudivé (dr. Honová, Praha). Kompletní resekce byla možná u všech 7 pacientů s lokálně pokročilým bronchogenním karcinomem po neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapii (CDDP, vinorelbin) (dr. Skácel, Praha).

Pořadatelem sympózia byla Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové za přispění Nadace Východočeská onkologie. Radost nám udělal vysoký počet účastníků, kterých se letos sešlo 135.

onkologické společnosti

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 3. 2. 2004 V PRAZE

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Cwiertka, Eckschlager, Finek, Jelínková, Konopásek, Petruželka, Příbylová, Stáhalová, Stankušová, Vyzula, Žaloudík

Omluveni: Petera, Rob

Prim. Stáhalová přivítala členy výboru České onkologické společnosti na pracovišti Radioterapeutického ústavu FN Bulovka a stručně je seznámila s pozoruhodnou historií i současností pracoviště.

1. Předseda Vorlíček informoval o projednávání Národního onkologického programu ve VR MZ ČR 2. 2. 2004. Národní onkologický program byl Vědeckou radou MZ jednomyslně schválen. Výbor ČOS se shodl na dalších krocích, bude připraven profesionální leták v češtině i angličtině a rozeslán výborem relevantním organizacím a institucím, aby se přihlásily k účasti na realizaci programu a dokladovaly ochotu ke spolupráci podpisem pod NOP.

2. Byly podány informace o jednání zástupců výboru ČOS Vorlíčka, Roba, Vyzuly, Finka a Cwierty s ředitelem SÚKL 2.2.2004. Ředitel SÚKL přislíbil napsat do EORTC, dopis ve kterém vysvětlí postoje SÚKL tak, aby nebyly postiženy již probíhající i nové studie. Bylo hovořeno o korekcích dosavadního postupu, který vytváří standard nad rámec požadavků EU. Pracovníci SÚKL sdělili, že nemají kompetence pro studie nelékové a není tak úplně jasné jak má být postupováno v případě tohoto druhu studií (radioterapie, chirurgie, zdravotnické prostředky?). Má je schvalovat MZ ČR?

3. Jednáno bylo o multicentrických etických komisích. Výbor se shodl, že je třeba vytvořit či vyprofilovat multicentrické komise, které budou s celostátním dopadem řešit celou specifickou onkologickou problematiku. Cílem je zajistit kvalifikovaný postup sjednocený pro relativně malou populaci České republiky. Výbor ČOS podpoří profilaci pro onkologickou problematiku multicentrické komise v Praze - Bulovka a multicentrické komise v Brně - MOÚ.

4. Webové stránky ČOS www.linkos.cz nutno více profesionalizovat a zkvalitnit. Jde zároveň o smluvní aktualizaci sponzora a redaktora stránek. Dr. Stankušová připomněla, že existují webové stránky www.srobf.cz.

5. K novému překladu TNM klasifikace je třeba sepsat kvalifikovaný úvod, který zohledňuje změny a rozdíly oproti klasifikaci předchozí. Zajistí předseda ve spolupráci s překladateli původního anglického textu.
6. Výbor ČOS vzal na vědomí dopis předsedy Společnosti patologů s vědomím potřeby užší spolupráce s patologi, kteří představují hlavní onkodiagnostiky. S jednáním vyčkáme po 21. 2. 04, kdy má dojít k jednání patologů o možných organizačních změnách v jejich společnosti.
7. Výbor ČOS vyslechl informaci o aktivitách sekce onkochirurgie a sekce pediatrické onkologie. Hlavním výstupem práce Sekce onkochirurgie má být překlad německé komplexní monografie Onkochirurgie, který bude v krátké době finalizován a vyjde v nakladatelství Grada. Pravidelně má Sekce onkochirurgie svůj blok v rámci BOD. Sekce pediatrické onkologie se zaměřuje na udržování a rozvoj společných protokolů. Výbor ČOS pokládá obě sekce za funkční a přínosné pro celou ČOS. Sekce diagnostické a prediktivní onkologie by měla uspořádat své aktivní členstvo a korespondenční volby výboru sekce v I. pololetí 2004.
8. Doc. Vyzula navrhl věnovat se více ekonomice onkologické péče, včetně historicky podhodnocených výkonů, které trvale nepříznivě ovlivňují celkové kalkulace. V širším kontextu sem patří výkony jiných odborností, přímo zúčastněných na komplexní onkologické léčbě. Do příštího výboru bude připraven seznam požadavků v kontextu s odborností 402 i dalšími odbornostmi zásadně zúčastněnými na onkologické péči.
9. Doc. Eckschlager a dr. Finek informovali o dopisu doc. Šnajderové a komplexní ochraně reprodukčních funkcí s důsledky pro opatření v onkoterapii mladých pacientů, zejména dívek a žen. Jednání ve věci indikací gonadoliberinů budou pokračovat za spolupráce výboru ČOS.
10. Výbor ČOS se shodl na potřebě v nejbližších měsících definovat síť specializovaných onkologických pracovišť komplexní péče doporučených výborem ČOS. Doporučení má být poskytnuto praktickým lékařům a pacientům, aby se zhoubnými nádory kontaktovali především tato specializovaná pracoviště. V žádném případě není popíráno právo svobodné volby pacientem.

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO 2. 3. 2004 V THOMAYEROVĚ FAKULTNÍ NEMOCNICI V PRAZE

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Jelínková, Stankušová, Stáhalová, Cwierka, Finek, Petera, Petruželka, Konopásek, Vyzula, Žaloudík

Omluveni: Rob, Eckschlager, Příbylová

1. Všemi hlasy schválen doporučený postup farmakoterapie onkologické bolesti.
2. Výbor diskutoval hlavní body, které budou projednány zástupci výboru (Vorlíček, Vyzula, Žaloudík) 2.3.2004 odpoledne na MZd ČR za účasti ředitelky ÚZIS, ředitele odboru zdravotní péče a ředitele odboru informatiky ve věci dalšího osudu další registrace onkologických dat a nakládání s daty Národního onkologického registru pro jeho dokonalejší praktické využití.
3. Výbor diskutoval problematiku způsobu komunikace s VZP, respektive posunu od regionální a individuální úrovně po systémové pojetí na celostátní úrovni s přímým vlivem výboru ČOS. Jde o jakousi inventuru, respektive vytvoření seznamu evidentně podhodnocených výkonů a výkonů dosud nenasmlovaných. Pro kontakt s pojišťovnami jsou za výbor ČOS pověřeny doc. Abrahámová, prim. Aschermannová a dr. Příbylová.
4. Podobně je zapotřebí jednotný postup onkologů v přípravě systému DRG a bude třeba v této věci vyvolat informativní schůzku se specialisty připravujícími DRG dříve, než bude DRG pro onkologii improvizovaně přijímán v menších a nespecializovaných zařízeních.
5. Ve věci setkání s výborem České společnosti patologů, výbor ČOS vyčká volby nového výboru ČSP, které proběhnou v ČSP korespondenčně, během I. pololetí 2004.
6. Na příští jednání výborů jsou pozváni zástupci pneumo-onkologů pro upřesnění další součinnosti v rámci ČOS.
7. Výbor ČOS projednal další postup po dohodě na SÚKL, podle kterého by měly být upraveny podmínky a zajištěna další spolupráce s EORTC.
8. Výbor ČOS vzal na vědomí existenci publikovaných guidelines uroonkologů a vyslovil zájem na harmonizaci péče o uroonkologické pacienty.
9. Na jednání Vědecké rady ČLK 31.3.2004 o problematice onkologie, výbor ČOS deleguje prim. Stankušovou a prof. Žaloudíka.
10. Výbor ČOS pokračoval v diskusi o koncepci pojmenování struktury sítě pracovišť specializované péče o zhoubné nádory garantovaných ČOS. Byla vyslovena řada postřehů a návrhů, v diskusi bude výbor zatím dále pokračovat s cílem dosáhnout konsensu nejpozději během několika měsíců.
11. Výbor schválil přijetí nových členů ČOS – Grygárková (Olomouc), Švábenský (Kyjov), Šalová (Kladno), Kašpar (Znojmo), Netočný (Ostrava), Gavalierová (Jičín), Svobodník (Brno), Šmíd (Brno), Klimeš (Brno), Pavliš (Brno), Hornová (Liberec).