

vydává
ČESKÁ
LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ

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

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

F 5158 Mič 46-772
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:

BEDNAŘÍK OTAKAR
MAYER JIŘÍ
ČOUPEK PETR

SHEARD MICHAEL
KOCÁK IVO
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
CHODOUNSKÝ ZDENĚK,
Praha
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLASTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha

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

Slovo redakce	3
Přehled	
Mališ J., Jeřábková V., Koutecký J., Šnajdauf J., Čumlivská E., Vondřichová H., Kodet R., Nekolná M. Hepatocelulární karcinom u dětí	4
Tomiška M., Adam Z., Kalous O., Mayer J. Rozvaha nad dávkováním cytostatik u obézních nemocných	8
Petera J., Jandík P. Současný pohled na postavení radioterapie v komplexní léčbě karcinomu prsu	14
Původní práce	
Staňková J., Kavan P., Šmelhaus V., Gajdoš P., Koutecký J. Mění se pohled na konzervativní a invazivní léčebný přístup u neuroblastomu prorůstajícího do páteřního kanálu – zkušenosti kliniky dětské onkologie FN Motol v období let 1989 – 1998	20
Uldrijan S., Nenutil R., Fait V., Kotala V., Rejthar A., Vojtěšek B. Melanomové fragmenty a jejich krátkodobá kultivace jako nástroj pro sledování odezvy na cytotoxické látky s rozdílným mechanismem účinku	25
Sdělení	
Horváth T. A. Čas myslet pozitivně	31
Zprávy	
Petráková, Vetchá, Palácová, Ondračková Palliative cancer care course (ESMO)	34
Informace	
– Vývoj počtu žen léčených pro nádory rodidel v ČR	7
– Charitativní akce paní Heleny Fibingerové	13
– 5 vydání klasifikace zhoubných nádorů	19
Onkologické společnosti	36

CONTENT

Editorial word	3
Reviews	
Mališ J., Jeřábková V., Koutecký J., Šnajdauf J., Čumlivská E., Vondřichová H., Kodet R., Nekolná M. Hepatocellular Carcinoma in Children	4
Tomiška M., Adam Z., Kalous O., Mayer J. Discretion on Cytostatic Dosage in Obese Patients	8
Petera J., Jandík P. Current Status of Radiotherapy in the Complex treatment of Breast Carcinoma	14
Original publication	
Staňková J., Kavan P., Šmelhaus V., Gajdoš P., Koutecký J. The Changing Approach to Conservative and Invasive Treatment of Neuroblastoma with Intraspinal Extension – Experience of the Department of Pediatric Oncology in Prague	20
Uldrijan S., Nenutil R., Fait V., Kotala V., Rejthar A., Vojtěšek B. Short – Term Cultivation of Melanoma Fragments as a Tool for Testing their Response to Cytotoxic Compounds with Different Modes of Action	25
Notification	
Horváth T. A. Time to think positive	31
Report	
Petráková, Vetchá, Palácová, Ondračková Palliative Cancer Care Course (ESMO)	34
Information	
- Quantity Course of women cured for genital cancer in the Czech Republic	7
- Mrs. H. Fibinger charitable action	13
- Malignant tumour classification, 5 th issue	19
Oncological associations	36

slovo redakce

Vážení čtenáři,

Na začátku nového století a tisíciletí vstupuje Klinická onkologie nekulatým jubileem do svého 14. ročníku. V uplynulém období došlo k postupné stabilizaci formy našeho časopisu a k vytvoření standardního kvalitního specializovaného odborného periodika, které umožňuje uspokojení publikačních aktivit všech zájemců o onkologickou problematiku. Postupně došlo a dochází k výraznému kvalitativnímu zlepšení časopisu po stránce obsahové. Toto je podmíněno důslednou oponenturou převážně většiny příspěvků, kterou bylo možno začít soustavně uplatňovat až při jejich větším počtu ve stabilizovaném diagnostickém, léčebném a výzkumném prostředí státu. Jistě i možnost barevných reprodukcí makro- i mikrofotografií ve vysoké kvalitě zásadně zvyšuje hodnotu časopisu. Stejně působí i standardní forma abstrakt a důsledná kontrola jazykové úrovně anglických překladů nadpisů a souhrnů. Přínosem bude i jednotná forma citací podle mezinárodních norem.

Časové zlomy, dané letopočtem a novým ročníkem, mají vést nejen k uspokojivému a ukolébavajícímu ohlédnutí za minulostí, ale hlavně musí vést k úvahám o významu analyzované činnosti vůbec a o jejím možném zlepšení.

Základní úvahou pro vydavatele odborného periodika je zamyšlení se nad současným postavením běžné časopisové publikace v odborném životě. V dnešní době informační exploze a stále se objevujících nových informačních formách dochází velmi často u některých složek odborné veřejnosti k pochybám o významu časopisových publikací. Je pochopitelné, že obecné přehledy a některé užší kasuistické studie, jejichž těžiště je v sebrání a uspořádání literatury o daném tématu, ztratily velkou část svého významu v konkurenci s elektronickými médii a zejména Internetem. Současně však je nutno si uvědomit, že časopisová publikace nových hypotéz, nebo původních výsledků vedoucích k novým závěrům nebo originálními interpretacím, získává vnitřní i vnější redakční oponenturou na kvalitě. Poskytnutá odborná zástita časopisové publikace daná odbornou vahou redakční rady a kvalitou okruhu soustavně využívajících oponentů, je současně základním stupněm hodnocení kvality publikovaných výsledků a hypotéz. Tento nepřekročitelný stupeň v hodnotovém zařazení publikace je prakticky vždy vynechán v masovém elektronickém šíření informace na Internetu a vede často k rozsevu polopravd a subjektivních názorů. Odborná oponovaná časopisová publikace bude tedy mít svůj význam i v budoucnosti a její význam při správném zařazení v informačním moři již v současné době roste.

Z předchozí úvahy nutně vyplývá i zamyšlení se nad obsahovým složením časopisu v budoucnosti. Zatím tvoří v Klinické onkologii asi polovinu příspěvků přehledy, které ve vývoji periodika představovaly významnou složku edukační. Pro udržení a zlepšení úrovně časopisu bude nutno fakt vysokého počtu rešeršních článků ovlivnit zásadním zpřísněním jejich přijímání pravděpodobně nejspíše po stránce formální – např. stanovením nejmenšího počtu a uenosného data zpracovaných literárních odkazů. Obtížnější je u článků tohoto typu věcná oponentura. Převrácení poměru mezi přehledy a původními pracemi může významným způsobem pomoci obec přispěvatelů, která bude v našem časopisu publikovat častěji výsledky grantových a klinických studií než vstupní literární rešerše. Edukační roli krátkých přehledů je možno ve větší kvalitě nahradit monotematickými zvláštními čísly. V blízké budoucnosti jistou část postgraduální ale i pregraduální výchovné náplně, která může být oslabena redukcí počtu přehledů, by v obsahu odborného záběru našeho časopisu měly zastat menší monotematické monografie s výlučně onkologickým zaměřením a řádnou oponenturou, vydávané asi dvakrát ročně redakcí Klinické onkologie.

Třetí úvaha se týká obsahu zvláštních čísel, která se v několika posledních ročnících stala v počtu dvě již pravidlem a dnes výrazně ovlivňují výsledný dojem, který náš časopis poskytuje. Zkušenost zde ukázala, že požadovanou odbornou úroveň, vyváženost i dobrou edukační hodnotu mají čísla monotematická s předem

domluveným a stanoveným i přiměřeně aktuálním obsahem. Nevyvážená a někdy i odborně ne zcela vyhovující byla v minulosti některá zvláštní čísla, představující obsah kongresů a symposií. Tento fakt je zřejmě dán sníženou kvalitou oponentury jednotlivých příspěvků a je asi dostatečným důvodem k tomu, abychom se v budoucnu, pokud možno, vyhnuli zvláštním číslům s převládající náplní přednáškových souhrnů nebo výtahů. Shora zmíněné úvahy mají sloužit jako předběžné a orientační upozornění redakce pro autory, kterým chceme ozřejmit žádoucí směr vývoje časopisu a doporučit publikační formy přednostně, a v případě nabídky publikace monografií nově, uplatňované v Klinické onkologii.

Jménem svým i celé redakce přeji všem čtenářům hodně zdraví a osobních úspěchů v novém roce a hodně spokojenosti s naším časopisem letos i ve všech dalších letech a snad i ve významné části nového století.

Aleš Rejthar, vedoucí redaktor

TECHNICKÁ ZPRÁVA REDAKCE ZA ROK 2000

V roce 2000 bylo vydáno 6 běžných čísel a dvě supplementa. V rámci regulérních čísel bylo vydáno v hlavních rubrikách celkem 38 příspěvků, z toho 18 (47 %) prací přehledných, 15 (39 %) původních prací, 4 sdělení (11 %) a jedna kasuistika (3 %).

Ve stejném období obdržela redakce celkem 37 prací do hlavních rubrik. Všechny práce jsou podrobeny recenzi. Z nových prací bylo bez připomínek přijato 18 prací (49 %), 8 prací vyžadovalo před zveřejněním úpravy (22 %), jedna práce (3 %) přijata nebyla. V recenzii je v současné době 10 prací (27 %).

Strukturu vydaných příspěvků jsme si dovolili zhodnotit ještě dle zaměření, byť toto hodnocení je poněkud subjektivní a některé příspěvky nelze snadno zařadit. (tab).

Nejvíce příspěvků bylo tradičně z hematoonkologických pracovišť, relativně hojně zastoupená byla i dětská onkologie. Příspěvky, zabývající se kombinovanou terapií i solidních nádorů byly na druhém místě v četnosti. Odpovídající počet příspěvků byl v oblasti buněčné a molekulární onkologie, značný nárůst byl v problematice urologické. Naopak zcela vymizela problematika chirurgická, ačkoliv se jedná o nejčastější léčebnou modalitu. Struktura příspěvků jistě odpovídá také dynamice vývoje v jednotlivých oborech, přesto by však měla být podnětem k zamyšlení.

Rozdělení došlých prací podle problematiky a počtu

Problematika	počet	%
dětská onkologie	5	13 %
hematoonkologie	11	29 %
buněčná a molekulární onkologie	5	13 %
chemoterapie a kombinovaná terapie solidních nádorů	8	21 %
patologie	2	5 %
radioterapie	1	3 %
paliativní onkologie	1	3 %
kasuistika	1	3 %
urologická onkologie	3	8 %
neurologie	1	3 %
	38	100 %

Přehled	18	47 %
Původní práce	15	39 %
Sdělení	4	11 %
Kasuistika	1	3 %
Celkem	38	100 %

HEPATOCELULARNI KARCINOM U DÍTÍ

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHILDREN

MALIŠ J.¹, JEŘABKOVA V.¹, KOUTECKÝ J.¹, ŠNAJDAUF J.², ČUMLIVSKA E.³, VONDŘICHOVA H.³,
KODET R.⁴, NEKOLNA M.¹

¹ Klinika dětské onkologie UK 2. LF, Praha

² Klinika dětské chirurgie UK 2. LF, Praha, subkatedra dětské chirurgie IPVZ

³ Klinika zobrazovacích metod UK 2. LF, Praha

⁴ Ústav patologické anatomie UK 2. LF, Praha

Souhrn: Zhoubné nádory jater u dětí představují 0,5 % až 2 %, jsou to především hepatoblastomy (HB). Hepatocelulární karcinom (HCC) je velmi vzácný, prognóza horší. V letech 1987 až 1998 bylo léčeno 10 nemocných mladších 18ti let s diagnózou HCC (5 chlapců a 5 dívek). Anamnéza přijatých dětí trvala průměrně 152 dnů, (rozmezí 7 dnů, 2 roky), nikdo neměl v předchorobí infekční hepatitidu. Pět dětí mělo postiženy pouze játra (2x oba laloky, 2x pravý lalok, 1x levý lalok), čtyři měly metastázy (uzliny v retroperitoneu, omentum, diafragma, plíce). Primární resekce byla možná u 6 nemocných, u třech radikální, u zbylých tří zůstalo reziduum (uzliny, diafragma). U čtyř dětí byla provedena biopsie. Operována byla také plicní metastáza. Chemoterapie odpovídala příslušné době (vinkristin, cisplatina, fluorouracil, adriamycin; SIOPEL-2, SIOPEL-3). Čtyři nemocní dostávali po biopsii neoadjuvantní chemoterapii. Z těchto čtyř u třech nemocných nádor progredoval, u čtvrtého byla parciální odpověď a byla provedena lobektomie, plicní metastáza u téhož pacienta byla řešena chirurgicky. Relaps nebo progresse nastala za mediánem 12 měsíců (rozmezí 8,2 měsíců a 6,5 let), Exitus nastal v průměru za 21,4 měsíců (rozmezí 11,5 měsíců a 11,7 let). Tři děti žijí bez známek onemocnění med. 3,6 let (rozmezí 3 roky a 4,5 roku).

Klíčová slova: hepatocelulární karcinom, děti, přežití

Summary: Malignant liver tumors account 0,5% to 2% of childhood malignancies, mainly consist of hepatoblastoma (HB). Hepatocellular carcinoma (HCC) is rare, its prognosis is much worse. In period 1987 to 1998 ten children with HCC were treated at our institution. The average duration of symptoms was 152 days (7 days - 2 years), no child has the history of infection hepatitis. Five children had involved liver only, 4 children had metastases (retroperitoneal lymph nodes, omentum, diaphragm, lungs). Primary tumor resection was performed in 6 children, 3 were total, 3 subtotal. Biopsy was performed in 4 children. Treatment protocols were used according to the development of chemotherapeutic regimen (vincristin, cisplatin, fluorouracil, adriamycin, SIOPEL-2, -3). After biopsy four children were treated with neoadjuvant chemotherapy, three of them had disease progression. Remaining forth child underwent right lobectomy and thoracotomy for pulmonary metastases. Relapse or disease progression occurred in the period of median 12 months (8,2 mths, 6,5 years). All children with progression or relapse died of the disease in med. 21.4 months (11,5 mths, 11,7 yrs). Three children are alive in complete remission 3, 3,6 and 4 yrs after completion of the treatment.

Key words: hepatocellular carcinoma, children, mortality rate

Úvod

Zhoubné nádory jater u dětí jsou vzácné a představují přibližně 0,5 % až 2 % všech maligních novotvarů vyskytujících se v tomto věkovém období.^{1,2} Jsou jimi především hepatoblastomy (HB). Hepatocelulární karcinom (HCC) je u dětí velmi vzácný a jeho prognóza je v porovnání s HB horší. I přes nepříznivé léčebné výsledky je nutné komplexně zvažovat optimální léčebný postup u každého nemocného. Paušálně protokolární přístup, jinak běžný a velmi úspěšný u ostatních dětských nádorů, není vzhledem k nízké incidenci vhodné aplikovat.

Cíl práce

Cílem práce je retrospektivně analyzovat 10 nemocných mladších 18ti let, které jsme ošetřovali v průběhu 12 let na Klinice dětské onkologie 2. lékařské fakulty UK ve FN v Praze Motole.

Soubor

V období 12 let (1987 až 1998) jsme přijali na naši kliniku deset nemocných mladších 18ti let s diagnózou HCC (5 chlapců a 5 dívek, věk: medián 14,4 let (6,3-17,6). Hodnotili jsme vliv

rozsahu onemocnění, radikalitu operace, podanou chemoterapii, případně radioterapii na léčebné výsledky (viz tabulka).

Materiál a metody

Anamnéza uvedeného souboru dětí trvala průměrně 152 dnů, tj. 5 měsíců, nejkratší interval od projevu prvních příznaků ke dni stanovení diagnózy byl 7 dnů, nejdelší 2 roky (!!!). U žádného nemocného nebyla v anamnéze infekční hepatitida. Všichni měli v době přijetí již různě velkou hepatomegálii provázenou bolestmi pod pravým obloukem žeberním u třech dětí, u dvou nemocných předcházely nevysvětlitelné teploty a pouze jedenkrát jsme zaznamenali zvýšené jaterní enzymy.

K posouzení rozsahu onemocnění jsme u všech nemocných prováděli ultrazvukové a CT vyšetření břicha, retroperitonea a plic. Jen u 5 dětí byla postižena pouze játra (2x oba laloky, 2x pravý lalok, 1x levý lalok), čtyři nemocní měli známky extrahepatického šíření nádoru (uzliny v retroperitoneu, omentum a diafragma), jedno dítě mělo metastázy v plicích. Primární resekce byla možná u 6 nemocných, u třech byla radikální, u zbylých tří zůstalo po operaci reziduum (uzliny, diafragma). U čtyř zbylých dětí byla provedena primárně bioptická verifikace otevřenou cestou (2x postižení obou laloků, 1x postižení pravého

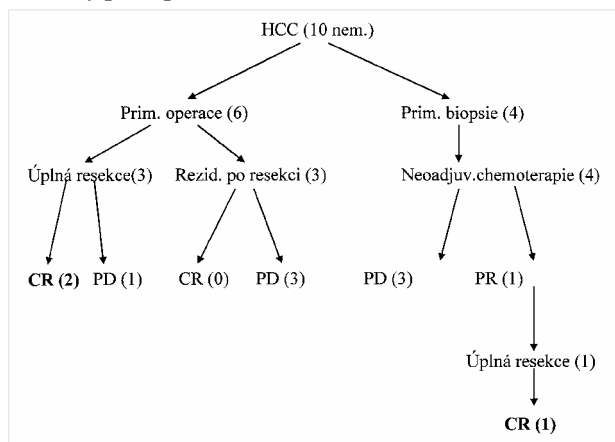
Tab.: Přehled jednotlivých nemocných v souboru

Pacient	Věk (roky)	Metastázy	Prim. oper.	Second look oper.	Lokalizace relasu	Rel. za (měs.)	Stav onem.
dívka	17,6	retrop. uzliny	resekce	neprovedena – prim. resekce	uzliny v retrop.	77,9	exitus
chlapec	15,8	0	biopsie	neprovedena	lokální	10,4	exitus
chlapec	6,3	0	biopsie	neprovedena	lokální	12,0	exitus
dívka	17,2	omentum	resekce	neprovedena – prim. resekce	plíce	36,1	exitus
chlapec	16,7	0	resekce	neprovedena – prim. resekce	plíce	38,6	exitus
dívka	14,1	0	resekce	neprovedena – prim. resekce	0	žije	žije bez zn. onem.
chlapec	11,1	plíce	biopsie	lobektomie	0	žije	žije bez zn. onem.
chlapec	14,1	bránice	resekce	neprovedena – prim. resekce	lokální	8,2	exitus
dívka	9,2	0	resekce	neprovedena – prim. resekce	0	žije	žije bez zn. onem.
dívka	14,6	retrop. uzliny	biopsie	neprovedena	lokální	9,0	exitus

laloku s plicní metastázou, 1x rozsáhlé postižení pravého laloku). Operaci jsme indikovali také u plicní metastázy zjištěné u jediného pacienta.

Používaná chemoterapie odpovídala léčebným protokolům příslušné doby - od kombinací vinkristinu, cisplatiny, fluorouracilu, adriamycinu až k SIOp protokolům SIOPEL-2 a SIOPEL-3 (cisplatina, adriamycin). Všechny primárně operované děti jsme léčili příslušnou adjuvantní chemoterapií, včetně těch, u kterých bylo možné provést radikální chirurgický výkon.

Léčebný postup u dětí s HCC:



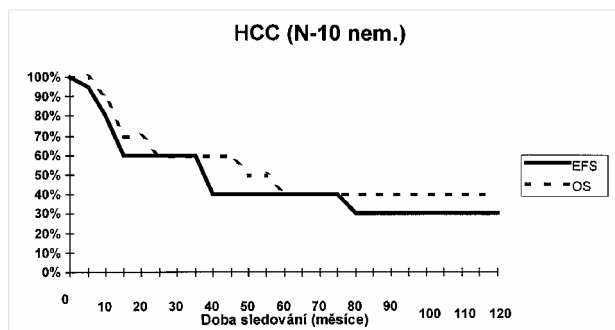
Vysvětlení zkratk:

CR - complete response - úplná remise onemocnění

PR - partial response - částečná odpověď

PD - progression of disease - progresse onemocnění

Graf přežití bez známek onemocnění (EFS) a celkového přežití (OS)



Výsledky

Čtyři nemocní dostávali po bioptickém stanovení diagnózy neoadjuvantní chemoterapii ve snaze umožnit pozdější radikální chirurgický výkon. U třech nemocných z této skupiny nádor progredoval v průběhu chemoterapie, u čtvrtého jsme zaznamenali parciální odpověď, což umožnilo resekci primárního nádoru a později také plicní lobektomii pro metastázu. Relaps nebo progresi onemocnění jsme diagnostikovali v průměru za 12 měsíců (rozmezí 8,2 měsíců a 6,5 let). Žádného z nemocných, u kterých onemocnění progredovalo, se nepodařilo zachránit a posléze zemřeli. Progrese se nejčastěji projevila lokální recidivou (3x), metastázou do retroperitoneálních uzlin (1x) či metastázami do plic. Děti zemřely progresi onemocnění v průměru za 21,4 měsíců (rozmezí 11,5 měsíců a 11,7 let). Tři děti žijící bez známek onemocnění s mediánem sledování 3,6 let (rozmezí 3 roky a 4,5 roku) zůstávají v celkově dobrém stavu, bez známek pozdních následků. (viz graf přežití a schéma léčebných postupů sledované skupiny nemocných).

Diskuse

HCC je nejčastějším letálním maligním onemocněním u dospělých³, ve Spojených státech tvoří sice méně než 2 % všech zhoubných nádorů,⁴ avšak jeho výskyt je daleko častější v některých oblastech subsaharské Afriky a v Orientu.^{5,6} Ze zvýšené frekvence se obviňuje infekce hepatitidou B a přítomností HBsAg antigenu.⁷ V oblastech, kde se provádí plošná imunizace proti hepatitidě B je také výskyt hepatocelulárního karcinomu nižší⁸. U dětí je závažná perinatálně získaná virová infekce. V těchto situacích je doba latence mezi infekcí a vznikem HCC velmi krátká.⁹ Chang uvádí, že na Taiwanu téměř 100 % dětí s HCC mělo pozitivní povrchový antigen hepatitidy B. Transplacentární přenos HBV představuje nejvýznamnější cestu infekce.¹⁰ Obecně se uvádí dlouhá latence mezi infekcí HBsAg a vznikem HCC, ale u dětí s perinatálně akvirovanou infekcí je doba latence často kratší než 2 roky.^{11,12}

Dalšími faktory, které se podílejí na vzniku HCC je cirhóza a chronická jaterní onemocnění, 63% dospělých s HCC má cirhózu.^{13, 14, 15} Studie, které hodnotily vliv interferonu alfa na rozvoj cirhózy a posléze HCC u dospělých po dlouhodobém podávání interferonu alfa prokázaly, že jestliže se podaří zabránit vzniku cirhózy, lze zabránit i pozdějšímu vzniku HCC. Tam, kde není odpověď na interferon, nelze ani zvrátit nebo oddálit vznik HCC.¹⁶ U dětí se považuje za rizikový faktor i biliární atrezie.¹⁷ Mezi další potenciální etiologické faktory patří aflatoxiny,¹⁸ anabolické steroidy, vrozené poruchy metabolismu a pravděpodobně alkoholismus.¹⁹ Jedinci, kteří propadli alkoholismu a jsou současně i kuřáky, mají 17,9 krát vyšší relativní riziko vzniku HCC než ti, kteří těmto závislostem nepodlehli. I závislost na jedné ze zmíněných návykových látek zvyšuje relativní riziko téměř desetkrát.^{20,21} Hladina serového alfa-1-fetoproteinu (AFP) bývá zvýšená u nemocných s HCC

v oblastech subsaharské Afriky v 75% až 92% na rozdíl od nemocných v Evropě a USA.²² V námi hodnocené skupině neměl žádný nemocný vyšší hladinu AFP. Prognóza nemocných s vysokou hladinou AFP je statisticky horší.²³ Molekulární mechanismy vzniku HCC jsou prozkoumány velmi málo, u dospělých byly v Jižní Africe v 50 % detekovány delece alel na chromozómu 17p a p53 mutace.^{24,25} Japonští autoři prokázali jednoznačně horší prognózu u nemocných, kteří měli detekovány mutace v DNA opravném („repair“) genu hMSH2 nebo mutaci p53 supresorového genu.²⁶ Makroskopicky je HCC většinou solitární (jednoloziskový) či multinodulární, difúzní je vzácný.²⁷ Pravý lalok bývá postižen dvakrát častěji než levý, asi 45 % nemocných dětí s HCC má infiltrován oba laloky.²⁸ Histologický obraz HCC je identický u dětí i dospělých, i když některé významné varianty byly popsány a vyskytují se převážně u mladších jedinců (median výskytu 25 let, rozmezí 5 a 35 let). Fibrolamelární typy HCC jsou většinou lokalizované, jsou tudíž resekovatelné a jejich prognóza je příznivější.²⁹ Léčba a léčebné výsledky souvisejí s možností chirurgické radikality. Pouze malé procento nemocných je ve stadiu primárního možné radikální reseke nádoru.³⁰ V situacích kdy konvenční chemoterapie navodila přechodnou odpověď, nebyla stejně dostatečná pro kompletní resekci nádoru. Léčebné výsledky nebyly lepší než u předchozích terapeutických postupů. Také první rozsáhlejší studie léčby HCC u dětí - SIOPEL 1 - nepřinesla zásadní zlepšení výsledků: 28% nemocných s HCC přežilo v intervalu 3 let, ale podstatným faktorem, který rozhodoval o přežití byla resekabilita, ať už primární, nebo po předoperační chemoterapii.^{31,32,33} Nepřesvědčivé výsledky byly důvodem k zavádění některých neobvyklých nebo specifických léčebných postupů, jejichž společným cílem bylo dosáhnout operability primárně chirurgicky neřešitelných situací. Malogolowkin popisuje úspěšný zvrát inoperability v operabilitu u 5 z 11 dětí s HB nebo HCC po aplikaci chemoembolizace do hepatální arterie (hepatic arterial chemoembolization HACE). Tuto metodu neprovázely závažnější toxické reakce. Podstatné je, že všichni nemocní z této skupiny, kromě jednoho, byli nejdříve léčeni konvenční chemoterapií, která ale neprokázala žádný efekt.³⁴ Jinou možností jak příznivě ovlivnit HCC jsou perkutánní injekce etanolu. Tato metoda však nebyla podle dostupné literatury použita u dětí. U dospělých vykazovala efekt pouze tehdy, jestliže léze nepřesáhly průměr 3 cm.³⁵ Další velmi významnou a perspektivní možností je transplantace jater. Tato metoda se začala používat nejdříve u dospělých nemocných.

Úspěšnost transplantace jater ovšem nezávisí pouze na výběru vhodného dárce, ale na radikalitě operace. Infiltrace lymfatických uzlin, nádorová infiltrace obou laloků, invaze do cév představují objektivní limity radikální operace a tudíž prognosticky nepříznivé faktory. Selby a spol. uvádějí celkové pětileté přežití 36 % nemocných s HCC po transplantaci, úspěšnost však prudce klesá se zvyšujícím se stadiem postižení (I - 75 %, IV - 11 %).³⁶ Rozhodující je kompletní remise v době transplantace. To také vede k rozvoji účinné neoadjuvantní chemoterapie, jejímž úkolem je zmenšit primární nádor a zničit mikrometastázy.³⁷ První úspěšnou transplantaci u dítěte s maligním nádorem jater publikovali již v roce 1968 Starzl se spol., kteří popisují úspěšnou transplantaci jater u 14ti měsíčního děvčátka, které zemřelo 13 měsíců po transplantaci kadaverózního štěpu generalizací nádorového procesu.³⁸ V průběhu posledního desetiletí se objevují práce zabývající se transplantací jater pro maligní choroby pouze u dětí.^{39,40} Ty představují pouze 2 % všech transplantací jater.⁴¹ Nejčastějšími indikacemi jsou biliární atrezie, cholestatické poruchy a metabolické vady.⁴² V roce 1993 byly v Paříži stanoveny následující indikace pro ortotopickou transplantaci jater (transplantovaný jaterní štěp je umístěn v lokalizaci původních jater): 1. primární onemocnění jater, které bude progredovat v jaterní selhání vedoucí ke smrti jedince, 2. neprogresivní onemocnění jater provázená závažnými komplikacemi (pruritus, vysoký cholesterol), přičemž rizika progresu těchto komplikací převažují rizika transplantace a 3. metabolické poruchy. Kontraindikací transplantace jater jsou: 1. závažná porucha činnosti ostatních orgánů, 2. vrozená nebo získaná imunodeficience, 3. předpokládaná nedostatečná kvalita života po transplantaci, 4. nekontrolovatelná extrahepatální infekce a 5. očekávaná rekurence onemocnění po transplantaci.⁴³ Indikací naprostě většiny transplantací jater u dětí byly HB. HCC je pro svůj vzácný výskyt logicky méně častou indikací, ale vzhledem k velmi špatným léčebným výsledkům při použití konvenčních terapeutických postupů, jsou výsledky transplantací jater povzbuzivé. Ze 14 transplantovaných dětí žije 1-5 let pět, tj. 36%.^{44,45,46}

Závěr

Léčba dětí s HCC vyžaduje komplexní postup, který dokáže správně řadit jednotlivé léčebné modalitty tak, aby naděje na vyléčení nemocného dítěte byla co největší. Týmovou spoluprací lze tohoto požadavku dosáhnout pouze na specializovaných pediatricko-onkologických pracovištích.

Literatura

- Davidson P.M., Waters K.D. et al.: Liver Tumors in Children, *Pediat. Surg. Int.*, 1988, No. 3, pp.377-381
- Moore S.W., Hesselring P.B., Wessels G.: Hepatocellular carcinoma in children, *Pediat. Surg. Int.*, 1997, No. 12, pp.266-270
- Boring C.C., Squires T.S., Tong T.: *Cancer Statistics*, 1992, No.42, pp. 19-38
- Cancer Statistics*, CA Cancer J Clin. 1994, No.44, p.18
- Kew M.C.: Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Gastroenterology*. 1989, No. 97, pp. 136-139
- Chin P.L., Chu D.Z., Clarke K.G., Odom-Maryon T., Yen Y., Wagman L.D.: Ethnic differences in the behavior of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1999, No 9, pp.1931-6
- Leuschner I., Harms D., Schmidt D.: The association of hepatocellular carcinoma in childhood with hepatitis B virus infection. *Cancer* 62, 1988, pp. 2363-68
- Chang M.H., Chen C.J., et al.: The Taiwan Childhood Hepatoma Study Group: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine* 336(26): 1855-1859, 1997
- Park W.S., Dong S.M., Kim S.Y., et al.: Somatic mutations in the kinase domain of the Met/hepatocyte growth factor receptor gene in childhood hepatocellular carcinomas. *Cancer Research* 59, No 2, pp. 307-310, 1999
- Chang M.H.: Hepatocellular carcinoma in children. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih*, 1998, Nov-Dec, 39:6, pp. 366-70 - abstract
- Fosati Bellani F., Massimino M.: Liver tumors in childhood: epidemiology a clinics. *J Surg Oncol (suppl)* 3, pp. 119-21, 1993
- Johnson P.: Hepatitis viruses, cirrhosis and liver cancer. *J Surg Oncol (Supl)* 3, pp. 28-33, 1993
- Leuschner I., Harms D.: The association of hepatocellular carcinoma in childhood with hepatitis B virus infection. *Cancer* 62, pp. 2363-2369, 1988
- Ko Suenaga M., Nakao A., Harada A., Nonami T., Okada Y., Suguiwa H., Uehara S., Takagi H.: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 16, pp. 97-105, 1992
- Johnson P.: Hepatitis viruses, cirrhosis and liver cancer. *J Surg Oncol (Supl)* 3, pp. 28-33, 1993
- Shindo M., Ken A., Okuno T.: Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. *Cancer* 85, No 9, pp. 1943-50, 1999
- Kohn M., Kitatani H. et al.: Hepatocellular carcinoma complicating biliary cirrhosis caused by biliary atresia: report of a case. *J Pediatr Surg* 30, pp. 1713-1716, 1995
- Omer R.E., Bakker M.I., van't Veer P., Hoogenboom R.L. et al.: Aflatoxin and liver cancer in Sudan. *Nutr Cancer* 32, No 3, pp.174-80, 1998
- Ames B.N., Yamasaki E., Lee F.D.: Carcinogens are mutagens: a simple screen test system combining liver homogenates for activation and bacteris for detection. *Proc. Natl Acad Sci USA* 70, pp. 2281-2285, 1973
- Mukaiya M., Nishi M., Miyake H., Hirata K.: Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. *Hepatology* 45, No 24, pp. 2328-32, 1998
- Makimoto K., Higuchi S.: Alcohol consumption as a major risk factor for the rise in liver cancer mortality rates in Japanese men. *Int J Epidemiol* 28,

- No 1, pp. 30-4, 1999
22. Moore S.W., Hessling P.B., Wessels G., Schneider J.W.: Hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Surg Int* 12, pp.266-270, 1997
 23. Stilwagon G., Order S.E., Guse C., Leibel S.A., Asbell S., Klein J., Leichner P.K.: Prognostic factor in unresectable hepatocellular cancer: Radioation Therapy Oncology Group Study. *Int. J radiat Oncol Biol Phys* 20, pp. 65-71, 1991
 24. Bresac B., Wands J., Ozturk M.: Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 350, pp.429-431, 1991
 25. Hsu I.C., Metcalf R.A., Sun T., Welsh J.A., Wang N.J., Harris C.C.: Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Nature* 350, pp. 427-428, 1991
 26. Yano M., Asahara T., Dohi K., Mizuno T., Iwamoto K.S., Seyama T.: Close correlation between a p53 or hMSH2 gene mutation in the tumor and survival of hepatocellular carcinoma patients. *Int J Oncol Mar* 14, No 3, pp: 447-51, 1999
 27. Stroffolini T., Andreone P., Andriulli A. et al.: Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology* 56, No. 3, pp. 189-92, 1999
 28. Exelby, P.R., Filler, R.M., Grosfeld, J.M.: Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. The American Academy of pediatrics Surgical Survey-1974, *J. Pediatr Surg* 10, pp.329-337, 1975
 29. Lack E.E., Neave C., Vawter G.: Hepatocellular carcinoma: review of 32 cases in childhood and adolescence. *Cancer* 52, pp. 1510 - 1515, 1980
 30. Venook A.P.: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 12, pp. 1323-1334, 1994
 31. Ninane J., Perilongo G., Stalens J.P. et al.: Effectiveness and toxicity of Cisplatin and Doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a SIOP pilot study. *Med Ped Oncol*; 199-203, 1991
 32. Plaschkes J., Perilongo G., Shafford E. et al.: Preoperative chemotherapy - Ciplatin and Doxorubicin (PLADO) for the treatment of hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma - results after 2 years follow up. *Med Ped Oncol* 27, No. 4, p. 256, 1996
 33. Šnajdauf J., Koutecký J., Kodet R.: Indikace k resekci jater v dětském věku. *Čas.Lék.čes.*, 134, , No. 16, p.504-507,1995.
 34. Malogolowkin M.H., Stanley P., Steele D.A., Ortega J.A.: Feasibility and Toxicity of Chemoembolization for Children With Liver Tumors *Journal of Clinical Oncology* 18, No. 6, p. 1279-1284, 2000
 35. Leocini R., Bartolozzi C., Caramella D. et al.: Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma with Percutaneous Ethanol Injection, *Cancer* 76, No.10, p.1737-1746, 1995
 36. Selby R., Kadry Z., Carr B. et al.: Liver Transplantation for hepatocellular Carcinoma, *World j. Surg.* 19, 53-58, 1995
 37. Carr B.I., Selby R., Madariaga J. et al.: Prolonged survival after liver transplantation and cancer chemotherapy for advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Transpl. Proc.* 25, p. 1128, 1993
 38. Starzl T.E., Groth C.G., Brettschneider L. et al.: Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 168, pp.392-415, 1968
 39. Andrews W., Sommerauer J., Roden J. et al.: 10 Years of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surgery*, 31, pp.619-624, 1996
 40. Achilleos O.A., Bruist L.J., Kelly D.A. et al.: Unresectable hepatic tumors in childhood and the role of liver transplantation. *J. Pediatr Surg* No. 13, pp.1563-1567, 1996
 41. Dower N.A., Smith L.J.: Liver transplantation for malignant liver tumors in children, *Med Ped Oncol* 34, pp.136-140, 2000
 42. Reyes J., Marariagos G.V.: Pediatric transplantation. *Surg Clin North Am* 79, pp. 163-189, 1999
 43. Consensus statement on indications for liver transplantation, Paris, June 22-23, 1993. *Hepatology* 20, pp.63S-68S, 1994
 44. Dower N.A., Smith L.J.: Liver transplantation for malignant liver tumors in children, *Med Ped Oncol* 34, pp.136-140, 2000
 45. Laine J., Jalanko H., Saarinen-Pihkala U.M. et al.: Successful liver transplantation after induction chemotherapy in children with inoperable, multifocal primary hepatic malignancy. *Transplantation* 10, pp.1369-72, 1999
 46. Otte J.B., Aronson D., Vraux H. et al.: Preoperative chemotherapy, major liver resection and transplantation for primary malignancies in children. *Transplant Proc.* 28, pp. 2393-2394, 1996

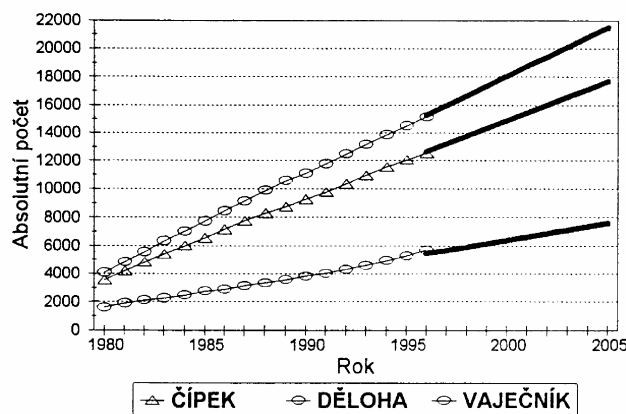
informace

VÝVOJ POETU ŽEN LÉČENÝCH PRO NADORY RODIDEL V ČR

V roce 1996 bylo do databáze Národního onkologického registru ČR nahlášeno 4 185 nových malignit rodidel, ze kterých bylo 1 129 (21,3/100 000) nádorů cervixu, 1 541 (29,1/100 000) dělohy, 1 181 (22,3/100 000) ovaria. V letech 1989–96 byl průměrný meziroční nárůst u nádorů cervixu 6,4 %, dělohy 6,4 %, ovaria 8,6 %. Počet léčených žen se postupně zvyšuje (k 31. 12. každého roku) u nádorů:

- cervixu za roky 1981–85 o 70,6 %, za roky 1986–90 o 36,2 %, za roky 1991–95 o 28,4 %
- dělohy za roky 1981–85 o 74,6 %, za roky 1986–90 o 39,4 %, za roky 1991–95 o 28,8 %
- ovaria za roky 1981–85 o 53,3 %, za roky 1986–90 o 39,7 %, za roky 1991–95 o 40,8 %.

V roce 1996 bylo v registru evidováno 12 537 pacientek léčených pro nádor cervixu, 15 173 dělohy a 5 691 ovaria. Při pokračujícím vývoji lze v roce 2005 očekávat, že počet nemocných pro tři uvedené diagnózy překročí 46 700 žen.



Zdroj: Národní onkologický registr České republiky, <http://www.mou.cz/odd/epidemiologie/> a Trendy počtu onkologicky nemocných v ČR (MOU, 2000). -Ger-

ROZVAHA NAD DAVKOVANIM CYTOSTATIK U OBÉZNÍCH NEMOCNÝCH

DISCRETION ON CYTOSTATIC DOSAGE IN OBESE PATIENTS

TOMIŠKA M., ADAM Z., KALOUS O., MAYER J.

Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

Souhrn: Standardní onkologickou praxí je individuální dávkování většiny cytostatik podle tělesné hmotnosti nebo podle velikosti tělesného povrchu. Protože však farmakokinetika cytostatik závisí na tělesné velikosti jen částečně, dochází při takovém způsobu dávkování k velkým rozdílům v expozici těmto lékům u jednotlivých nemocných. Pro dávkování cytostatik u obézních nemocných nejsou v současné době k dispozici žádná obecně přijatá doporučení. Zatímco farmakokinetické studie ukazují často vyšší expozici některým cytostatikům u nemocných s obezitou, pokud dostávají lék podle aktuální tělesné hmotnosti, klinické studie často nepotvrzují vyšší toxicitu takto dávkované léčby u obézních jedinců. Při nedostatku velkých klinických studií, které by hodnotily celkový výsledek léčby ve vztahu ke způsobu dávkování cytostatik, je možným přístupem zahajovat cytotoxickou léčbu u kurabilních onemocnění podle aktuální hmotnosti obézního pacienta, což sleduje podání vyšší celkové dávky. Možným způsobem redukce dávky u velmi obézních jedinců je použití střední hodnoty mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností. V ostatních případech je moudré volit spíše dávku nižší a pokud v prvních dvou cyklech léčby nedojde k výskytu toxických projevů, je možno dávku zvyšovat o 10-20 % každý následující cyklus až do dosažení maximální tolerovatelné dávky. U vysokodávkované chemoterapie před transplantací krvetvorných buněk, kde dávky cytostatik jsou blízké hranici letální toxicity, používá většina transplantačních center dávkování v rozmezí mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností, přičemž praxe jednotlivých center se mezi sebou značně liší.

Klíčová slova: obezita, protinádorová chemoterapie, farmakokinetika, adaptace dávky

Summary: Individual chemotherapy dosing by either body weight or body surface area has become the standard practice in oncology. As pharmacokinetics of many cytostatic drugs only partially depend on the size of the body, big differences in exposure to cytostatics occur among individual patients when body-size-based dosing is used. Currently, no guidelines exist for chemotherapy dosing calculations in obese patients. Despite of the fact that many pharmacokinetic studies show higher exposure to some cytostatics in obese patients when dosed by their actual weight, clinical studies have not confirmed greater toxicity. With the lack of studies evaluating clinical outcome in the relationship to chemotherapy dosing in obese patients it is possible to choose a dose based on actual weight, favoring increased dose intensity, when treating a patient with curable malignancy. The possible method for dose reduction in massively obese patients may be to use the mean of actual and ideal body weight. In other cases lower doses may be preferable at the beginning - with a gradual escalation of 10-20% per cycle up to the maximum tolerable level. In a high-dose chemotherapy with stem cell transplantation (doses close to lethal toxicity) most centers use dosing between ideal and actual body weight of obese patients - but clinical practice among centers differ significantly.

Key words: obesity, cancer chemotherapy, pharmacokinetics, dose adaptation

1. Úvod

Cytostatika patří mezi léky s relativně úzkým terapeutickým rozmezím, jejichž podávání může být provázeno závažnými toxickými účinky. Výskyt toxických účinků závisí významně na dávce léku, která je nemocnému podána. Individualizace dávkování cytotoxické léčby je proto standardní onkologickou praxí. V současné době je ve většině případů celková dávka cytostatika určována podle tělesné hmotnosti a nebo podle velikosti tělesného povrchu nemocného.

Pokud je nemocný obézní a dávku léku počítáme ze skutečné, aktuální tělesné hmotnosti (actual body weight, ABW), vede taková kalkulace k doporučení vyšší celkové dávky. U velmi obézních nemocných se pak často setkáváme s otázkou, zda nemáme takto vypočítanou dávku redukovat, abychom snížili nebezpečí nadměrné toxicity léku. Tento problém v posledních letech narůstá, protože při snaze o zvýšení protinádorového účinku se rozšiřuje užívání vysokých dávek cytostatik, často ve spojení s transplantací krvetvorných buněk. U obézních pacientů to dále zvyšuje nároky na určení potřebné dávky, která má být vysoce účinná, ale ještě tolerovatelná nemocným bez závažnějších toxických účinků.

Jedním ze způsobů, jak u obézního pacienta snížit dávku léku, která byla stanovena podle ABW, je vypočet pomocí ideální tělesné hmotnosti (ideal body weight, IBW). Přitom však je třeba

brát do úvahy fakt, že redukce dávky cytostatika sice snižuje jeho toxicitu, ale současně může být snížen i protinádorový efekt léku.

Sami jsme nedávno léčili autologní transplantací krvetvorných buněk obézního pacienta s mnohočetným myelomem, jehož aktuální tělesná hmotnost dosahovala 135kg, výška 188cm a index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) 38,2 kg/m² (m² = druhá mocnina výšky vyjádřená v metrech). Podání melfalanu v dávce 200mg/m² by znamenalo podle aktuálního tělesného povrchu celkovou dávku 512mg, zatímco podle ideálního tělesného povrchu pouze 404mg. Literatura rovněž uvádí kasuistiky nemocných s těžkým stupněm obezity, jejichž ideální tělesná hmotnost byla o více než 50 % nižší než hmotnost aktuální a jejichž ideální tělesný povrch byl až o 30 % nižší (17). V případě dávkování cytostatik podle ideálního místo aktuálního tělesné hmotnosti nebo tělesného povrchu může tedy jít o významné snížení celkové dávky cytotoxické léčby.

2. Původ dávkování cytostatik podle parametrů tělesné velikosti

Dávkování léků podle tělesné hmotnosti nebo podle velikosti tělesného povrchu je založeno na proporcionalitě řady fyziologických funkcí s tělesnou velikostí. Dlouhá léta je známo, že s tělesným povrchem dobře korelují bazální metabolismus, objem krve a glomerulární filtrace, ale také srdeční výdej, průtok

krve játry a průtok krve ledvinami. Velký tělesný rozsah nemusí však ještě znamenat větší velikost a lepší funkci vnitřních orgánů, které se účastní přeměny léků a jejich vylučování z organismu (2). Tělesný povrch tak nemusí být nejlepším základem pro dávkování cytostatik.

Pokud je cytotoxický lék vylučován převážně ledvinami, je rychlost jeho vylučování z organismu na tělesné velikosti alespoň částečně závislá. I v takovém případě je však farmakokinetika léku lépe charakterizována glomerulární filtrací než tělesným povrchem. Navíc je renální vylučování hlavním mechanismem eliminace léku z organismu pouze u několika málo cytostatik.

Mnoho cytotoxických léků je významně metabolizováno a vylučováno játry, spíše než ledvinami. Tělesný povrch však na rozdíl od renální eliminace nekoreluje s kapacitou jaterních funkcí. Gurney to ukazuje na příkladu epirubicinu, léku s převážující jaterní přeměnou. Při podání téže dávky 150 mg všem nemocným bez ohledu na jejich tělesnou velikost nebyla při kontinuální infúzi během 5 dnů shledána žádná korelace mezi tělesným povrchem nebo hmotností nemocných na straně jedné a farmakokinetikou nebo toxicitou léku na straně druhé. Zatímco dávky léku přepočtené na tělesný povrch se mezi jednotlivci lišily maximálně 1,5krát, byly rozdíly farmakokinetických ukazatelů u jednotlivých nemocných až osminásobné (10). Tyto velké rozdíly mohou souviset se známým faktem, že ve funkci jater jsou velké interindividuální rozdíly dokonce i mezi zdravými osobami (11). Dále je nutno počítat i s faktem, že funkce jater a také funkce ledvin postupně klesají s věkem. Vylučování epirubicinu tedy zdaleka nezávisí pouze na velikosti tělesného povrchu.

Dávkování léku podle tělesného povrchu má kořeny v padesátých letech a bylo později vytvořeno spíše jako konvence než jako výsledek vědeckého výzkumu. Původně vychází z pediatriké praxe a později se rozšířilo i na dospělé jedince. Tělesný povrch byl považován za vhodnější parametr k posouzení dávky než tělesná hmotnost. Shodou okolností byly tyto vztahy odvozeny na skupině cytostatik, z nichž většina je charakterizována převážujícím renálním typem vylučování, přičemž právě funkce ledvin do určité míry s tělesným povrchem koreluje (11). Aniž by byla studována farmakokinetika jednotlivých léků, stalo se dávkování cytostatik podle tělesného povrchu standardní klinickou praxí.

Dávkování podle tělesného povrchu bylo u většiny cytostatik odvozeno podle časných fází klinického zkoušení daného léku, přičemž většinou nebyla brána v úvahu farmakokinetika léku (11).

Farmakokinetické parametry, jako jsou plazmatická hladina cytostatika, jeho klírens nebo plocha pod křivkou koncentrace cytostatika v čase (area under curve, AUC) daleko více ovlivňují toxické účinky a terapeutickou odpověď, tedy **farmakodynamiku** léku, než samotná velikost podané dávky cytostatika. Hodnocení farmakodynamiky je o to složitější, že farmakodynamické účinky mají v klinické praxi často zpoždění i několika týdnů od samotné doby podání cytostatik.

Tolerance nemocného vůči cytostatikům závisí kromě tělesné velikosti na mnoha dalších faktorech, jako jsou funkce jater a ledvin, přidružené nemoci, dřívější chemoterapie a radioterapie a nebo vnitřní citlivost zdravých tkání k použitým lékům.

Ze všech výše uvedených důvodů je v poslední době užitečnost dávkování cytostatik podle tělesného povrchu dosti zpochybňována (2, 9, 11). Zdá se, že má poměrně malou klinickou cenu ve snaze dosáhnout konzistentní expozice nemocného potřebné dávce cytostatika. Grochow dokonce soudí, že léčba fixní dávkou cytostatika by nezvýšila podstatným způsobem interindividuální variabilitu v expozici léku (9). Podle některých autorů může být tato stále udržovaná klinická praxe určování dávek podle tělesného povrchu i škodlivá, protože vlastně odvádí pozornost lékařů od dalších a významnějších parametrů.

3. Dávkování cytostatik ve vztahu k farmakokinetice léku
Vzhledem k uvedeným problémům s dávkováním cytostatik podle tělesné velikosti vyvstává otázka farmakokinetiky těchto léků u obézních pacientů. Obezita může významným způsobem

měnit farmakokinetiku řady léků. Obezita je zpravidla sdružena s větší proporcí tukové tkáně. Změny tělesného složení u obézních nemocných mohou vést ke změnám v distribuci léků v závislosti na jejich rozpustnosti. Hydrofilní léky mohou mít omezenou distribuci do tukové tkáně a tím i relativně zmenšený distribuční prostor, zatímco lipofilní léky mohou významně pronikat do tukové tkáně obézních nemocných. Renální klírens mnoha léků může být u obézních jedinců zvýšena v důsledku zvýšené glomerulární filtrace (13). Naopak patofyziologické změny v játrech u obézních jedinců, charakterizované tukovou infiltrací jater a fibrózou, mohou vést ke snížení metabolické přeměny léků i ke zpomalené eliminaci těchto léků z organismu (13). Kardiální dysfunkce u obézních jedinců může vést ke snížení jaterního průtoku krve a snížené eliminaci léků, které jsou závislé na krevním průtoku játry.

Jedním ze základních farmakokinetických parametrů je celková klírens léku, na níž pak závisí celková expozice nemocného danému léku. Expozice organismu určitému léku je obvykle vyjadřována pomocí AUC. U jednotlivých cytostatik závisí jejich expozice na převážujícím způsobu přeměny a vylučování z organismu.

Doxorubicin je lékem, který v organismu podstupuje výraznou metabolickou přeměnu a následnou biliární eliminaci. V práci amerických autorů při dávkování doxorubicinu na čtverečný metr podle aktuální hmotnosti byla u obézních nemocných výrazně redukována klírens léku, poločas eliminace byl 1,6x prodloužen a expozice doxorubicinu, hodnocená podle AUC, byla 1,8x větší. Přitom distribuční prostor léku při ustálené koncentraci (steady state concentration, C_{ss}) se nelišil u obézních nemocných od nemocných s normální tělesnou hmotností (14). Odpovídá to dřívějším poznatkům, že doxorubicin je minimálně distribuován do tukové tkáně a výrazně proniká především do bohatě prokrvených tkání. Nezměněný distribuční prostor svědčí pro fakt, že příčinou prodloužené eliminace doxorubicinu z organismu u obézních pacientů je jeho snížená klírens. Klírens doxorubicinu byla ve zmíněné studii významně nepřímo závislá na procentu ideální tělesné hmotnosti, takže s narůstající obezitou byly patrné její snižující se hodnoty. Přitom podle pohlaví nebyly nalezeny žádné významné změny ani v klírens doxorubicinu ani v jeho distribučním prostoru (14).

Podobné změny farmakokinetiky doxorubicinu jako u obézních nemocných jsou nalézány i u nemocných s poruchou jaterních funkcí, tedy vyšší sérové koncentrace léku a prodloužený poločas eliminace. Tyto změny korelují se zvýšenými hladinami bilirubinu v séru, které byly také použity k vypracování empirického indexu pro úpravu dávkování doxorubicinu při poruše jaterních funkcí.

Také v již zmíněné práci s **epirubicinem** nebyla nalezena žádná závislost toxicity fixní dávky epirubicinu na tělesné velikosti (Spearmanův korelační koeficient mezi tělesným povrchem a hloubkou poklesu neutrofilů proti výchozí hodnotě byl pouze 0,4) a žádný z farmakokinetických ukazatelů nekoreloval ani s tělesným povrchem, ani s tělesnou hmotností.

Naopak byla shledána korelace hloubky poklesu neutrofilů s různými ukazateli jaterní funkce, například koagulačními testy nebo hladinou transferinu. Stejným způsobem na jaterních funkcích závisely i farmakokinetické parametry, jako plocha pod křivkou nebo ustálená koncentrace léku (10).

Za ideálních okolností by dávky těchto léků měly být přizpůsobeny pro každého jednotlivého pacienta tak, aby bylo dosaženo potenciálně léčebné, ale tolerovatelné expozice léku, vyjádřené pomocí AUC. Zatím však nejsou k dispozici žádná doporučení, která by upravovala dávkování u obézních pacientů a proto je nezbytnou součástí léčby klinické monitorování s titrací dávky v následujících cyklech léčby.

V jedné starší práci byla studována farmakokinetika **cyklofosfamid** u žen s nádory prsu. Při dávkování na aktuální tělesný povrch byla hlavním faktorem variability jednotlivých

ukazatelů tělesná hmotnost. S narůstající hmotností byly patrně snižené hodnoty klírens a prodloužený plazmatický poločas, při nezměněném distribučním objemu léku. Je zajímavé, že tyto změny nekorelovaly se stupněm obezity (podle indexu obezity ABW/IBW), ovšem při malém počtu pouze šestnácti nemocných. Značná variabilita farmakokinetických ukazatelů je patrná z rozptylu hodnot plazmatického eliminačního poločasu, který se pohyboval od 108 do 960 minut, stejně jako z hodnot celotělové klírens, od 35 do 200 ml/min. (13).

Farmakokinetika cytostatik je zvláště významná u vysokodávkovaných režimů před transplantací krvetvorných buněk, protože chemoterapie je podávána v maximálních tolerovatelných dávkách a toxicita léčby může být pro nemocného zcela limitující.

Nejvíce je v tomto smyslu studována farmakokinetika busulfanu, ale ani zde nebyla shledána korelace mezi tělesným povrchem nebo tělesnou hmotností na straně jedné a farmakokinetickými parametry nebo toxickými účinky na straně druhé (16).

Ze všech uvedených prací je zřejmé, že klírens léku závisí na parametrech tělesné velikosti a zejména na tělesném povrchu jenom zčásti. Znamená to, že pokud nemocnému podáváme dávku léku podle velikosti tělesného povrchu, dochází k velké variabilitě plazmatických hladin tohoto léku mezi jednotlivými nemocnými.

4. Klinické zkušenosti s dávkováním cytostatik u obézních pacientů

Standardní přístup k dávkování cytostatik u obézních pacientů však nemůže být odvozen z experimentu, ale musí být potvrzen klinickou studií. Je zajímavé, že při prohlédnutí odborné literatury z posledních dvou desetiletí se tomuto problému věnuje jen velmi omezený počet prací. Hodnocení výsledků klinických studií je navíc obtížné, protože obézní nemocní mohou mít již primárně horší celkový výsledek onkologické léčby než nemocní s hmotností blízkou ideální. Standardní učebnice onkologie také nenabízejí žádná doporučení pro dávkování cytostatik u obézních nemocných. Publikované práce se týkají především vysokodávkované chemoterapie před transplantací krvetvorných buněk, kdy používané dávky cytostatik mohou být tak vysoké, že se dostávají až na hranici únosné toxicity.

V souboru 322 alogenně transplantovaných pro převážně zhoubná hematologická onemocnění bylo celkem 91 nemocných klasifikováno jako obézní a dávky cytostatik byly redukovány na IBW. Celkové přežívání obézních nemocných bylo signifikantně horší, aniž by mortalita byla zřetelně způsobena relapsy základního onemocnění. Přesto autoři připouštějí, že se na zvýšené mortalitě alogenně transplantovaných obézních pacientů může podílet neefektivní metoda dávkování cytostatik přípravného režimu (5).

V již citované Stanfordské studii bylo hodnoceno 473 nemocných s autologní transplantací krvetvorných buněk pro hematologická maligní onemocnění. U obézních jedinců byly dávky cytostatik redukovány na 40 % rozdílu mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností (upravená hmotnost = $IBW + 0,4 / ABW - IBW$). Bylo shledáno významně vyšší riziko pětileté mortality bez přítomnosti relapsu maligní choroby u obézních nemocných, aniž byly zjištěny rozdíly ve výskytu relapsu u obézních proti neobézním pacientům (4). V diskuzi obou těchto velkých studií autoři uvádějí, že redukování dávek cytostatik v rámci přípravného režimu mohou vést k poddávkování léčby a zvýšení rizika relapsu choroby, i když důvodů pro horší celkový výsledek transplantační léčby u obézních jedinců může být více. Nadváhu je také možno považovat za nezávislý rizikový faktor pro celkový výsledek léčby a způsob úpravy dávkování by měl být studován spolu s dalším nutričními ukazateli, zejména se stanovením netukové tělesné hmoty.

Jiné klinické práce, týkající se konvenční cytostatické léčby,

ukazují, že dávky cytotoxických léků u obézních jedinců není nutno redukovat vůbec.

V práci amerických autorů zhodnotil Georgiadis výskyt toxicity indukční protinádorové chemoterapie u 262 nemocných s malobuněčným karcinomem plic, přičemž všechny cytotoxické léky několika různých režimů (cyklofosfamid, etoposid, cisplatina) byly na počátku léčby dávkovány podle aktuální tělesné hmotnosti. Použitím patnácti různých parametrů toxicity a jejich rozsáhlým statistickým srovnáním s BMI nebyla u obézních nemocných zjištěna ani zvýšená toxicita léčby, ani zkrácené přežívání. Tato studie tedy nepodporuje empirickou redukci dávek cytostatik v úvodu chemoterapie u dosud neléčených pacientů (7).

Také další práce amerických autorů hodnotí toxicitu protinádorové chemoterapie CAF (cyklofosfamid, doxorubicin, fluorouracil ve trojím různém dávkování) u 1471 žen s karcinomem prsu. Podle BMI bylo 40 % žen klasifikováno jako obézní (BMI nad 27,3) a 17 % jako velmi obézní (BMI nad 32,3). Velká většina žen dostala všechny léky 1. cyklu chemoterapie v rozmezí 95-105 % dávek podle aktuální tělesné hmotnosti. Opět nebyl shledán žádný významný vztah mezi obezitou a rizikem závažné toxicity 3. a 4. stupně. Dokonce ani riziko hloubky poklesu počtu leukocytů pod $1,0 \times 10^9 / l$ nebylo vyšší u obézních žen, a to ani u velmi obézních s tělesnou hmotností vyšší než 140 % IBW, i když dostaly režim CAF s nejvyššími dávkami a podle aktuální tělesné hmotnosti. Zajímavým nálezem v této studii také byl fakt, že obézní ženy, které byly léčeny redukovanou dávkou cytostatik a obdržely méně než 95 % dávky podle své aktuální hmotnosti, měly kratší přežívání bez relapsu.

Nejen konvenční, ale i vysokodávkovaná chemoterapie je mnoha autory podávána neredukovaná. V práci australských autorů, kteří v roce 1996 zhodnotili dotazníkovou metodou klinickou praxi ve 36 světových centrech transplantace kostní dřeně, celá jedna čtvrtina pracovišť dávkovala busulfan a cyklofosfamid v rámci přípravného cytostatického režimu vždy podle aktuální tělesné hmotnosti. Busulfan byl nejčastěji dávkován v rozmezí mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností (54 % pracovišť), méně často vždy podle ideální tělesné hmotnosti (21 %) nebo vždy podle aktuální tělesné hmotnosti (24 %). Je překvapující, že ani v případě tohoto často používaného přípravného režimu nebyla mezi světovými transplantacími centry v letech 1992-96 žádná všeobecně přijatá metoda úpravy dávkování pro obézní jedince.

Na našem pracovišti vyšetřujeme hladiny busulfanu u nemocných s transplantací krvetvorných buněk od roku 1999. Předběžné zkušenosti u dvaceti nemocných ukazují, že AUC busulfanu se neliší významně u skupiny obézních nemocných (>130 % IBW) proti nemocným neobézním při dávkování podle aktuální tělesné hmotnosti. Srovnali jsme rozptyl hodnot AUC v celé skupině nemocných po přepočtu dávkování na tělesný povrch s rozptylem hodnot při původním dávkování. Zjišťujeme tak větší rozptyl hodnot AUC a tedy i větší rozdíly v expozici jednotlivých nemocných busulfanu, pokud bychom lék dávkovali podle tělesného povrchu (361 až $1950 \mu\text{mol}/l \cdot \text{min}^{-1}$) než při dávkování na kg tělesné hmotnosti (500 - $1626 \mu\text{mol}/l \cdot \text{min}^{-1}$) (nepublikované údaje).

Žádná studie dosud nehodnotila prospektivně rozdíly v kategoriích toxicity léčby nebo relapsů nádoru a přežívání nemocných po transplantaci, a to mezi plnou dávkou cytostatik podle aktuální tělesné hmotnosti a dávkou redukovanou. V nedávné studii ze Stanfordu byla chemoterapie před autologní transplantací u obézních jedinců redukována na ideální hmotnost zvýšenou o 40 % rozdílu proti hmotnosti aktuální, což představuje standardní postup u nemocných s autologní transplantací na tomto pracovišti. Při této redukci v dávce cytostatik nebyl u celkového počtu 473 nemocných shledán významně vyšší výskyt relapsů ani zkrácené přežívání bez relapsu. Tato práce tedy ukazuje, že používaná redukce dávek

cytostatik nebyla nepřiměřeně velká, aby snížila celkový efekt léčby. Transplantační mortalita do 100 dnů rovněž nebyla signifikantně vyšší u obézních nemocných (4). Přes tyto zprávy však v současné době není k dispozici žádná optimální metoda stanovení vhodné tělesné hmotnosti pro kalkulaci vysokodávkované chemoterapie.

5. Nové přístupy k dávkování cytostatik u obézních jedinců
Obecně můžeme pro optimalizaci dávkování cytostatik použít v zásadě tři různé strategie, z nichž žádná nezávisí na tělesném povrchu (2). Cílem je co nejvíce snížit variabilitu expozice cytostatikům mezi různými pacienty.

1. Stanovení dávky léku na základě charakteristiky nemocného a jeho choroby, tedy na základě faktorů, které významně ovlivňují plazmatické koncentrace léku nebo jiné farmakokinetické nebo farmakodynamické ukazatele. Podstatnými faktory nemocného jsou v tomto smyslu zejména funkce ledvin, funkce jater, věk, obezita a hladina albuminu. Mohou být zahrnuty také farmakogenetické faktory, například geneticky podmíněná změna metabolismu cytostatika u daného pacienta.
2. Adaptivní přizpůsobení dávky cytostatika v průběhu jeho opakovaného nebo kontinuálního podávání, kdy sledujeme farmakokinetiku léku, zejména plazmatickou koncentraci nebo expozici léku podle AUC cytostatika. Farmakokineticky řízené dávkování je založeno na zjištění, že jak toxická, tak terapeutická odpověď lépe koreluje s farmakokinetickými ukazateli než se samotnou dávkou podaného léku. Příkladem je kontinuální infuze fluorouracilu nebo etoposidu s úpravou dávky v tomtéž nebo příštím cyklu chemoterapie.
3. Adaptivní přizpůsobení dávky podle předem provedené farmakokinetické populační studie. Na počátku je nemocný léčen standardní dávkou, která je v průběhu léčby upravena porovnáním zjištěných farmakokinetických parametrů s hodnotami populačního modelu tak, aby bylo dosaženo požadovaného farmakodynamického efektu. Tento přístup je nejsložitější, může však být jedinou cestou k tomu, jak zajistit žádoucí přesnou expozici nemocného cytostatiku.

Příkladem prvního způsobu, stanovení dávky léku podle předem daných charakteristik nemocného, je schéma vypracované pro podávání karboplatiny. Vylučování karboplatiny je především renální, přičemž 65% dávky se objevuje během 24 hodin v moči, většinou jako nezměněná původní látka. Renální klírens karboplatiny je přímo závislá na glomerulární filtraci. Jako názorný příklad uvádíme stanovení klírens karboplatiny podle Chatelutovy formule. Vychází ze znalosti sérové hladiny kreatininu ($\mu\text{mol/l}$), tělesné hmotnosti (TH, kg), věku (roky) a pohlaví (muž = 0, žena = 1) nemocného (1,2):

$$\text{CL}_{\text{CARBO}} (\text{ml/min.}) = 0,134 \cdot \text{TH} + 218 \cdot \text{TH} \cdot (1 - 0,00457 \cdot \text{věk}) \cdot (1 - 0,314 \cdot \text{pohlaví}) / \text{kreatinin v séru}$$

U obézních nemocných přitom vzniká otázka, s jakou hmotností je třeba počítat, zda s aktuální, či nějakým způsobem redukovanou hmotností. Při srovnání skutečně měřené klírens s předem vypočítanou hodnotou podle Chatelutovy formule bylo optimální předpovědi dosaženo použitím průměru mezi aktuální a ideální hmotností, tedy redukcí aktuální tělesné hmotnosti o polovinu rozdílu mezi hmotností aktuální a ideální (upravená hmotnost = $\text{IBW} + 0,512 \cdot (\text{ABW} - \text{IBW})$) (1). Limitující toxicitou karboplatiny je trombocytopenie. Hloubka poklesu počtu trombocytů dobře koreluje s AUC karboplatiny, nekoreluje však s podanou dávkou karboplatiny. Dávku karboplatiny potřebnou k dosažení určité hodnoty AUC a tím i požadovaného klinického efektu je opět možno zjistit z rovnice při znalosti hodnoty glomerulární filtrace (GF, ml/min.)

nemocného (2):

dávka karboplatiny (mg) = $\text{AUC} (\text{mg/ml.min.}) \cdot (GF + 25)$. Pokud je karboplatina použita samostatně a nemocný dosud nebyl léčen žádnou chemoterapií, je požadovaná hodnota AUC 7mg/ml.min. Pokud jde o kombinaci cytostatik, je požadovaná AUC karboplatiny redukována na 5, podobně jako u nemocných, kteří již byli cytostatiky léčeni.

Příkladem druhého způsobu, přizpůsobení dávky farmakokinetickým ukazatelům, je kontinuální podávání fluorouracilu intravenózní infúzí trvající několik dnů. Jak toxicita léku, především slizniční, tak odpověď nádorového onemocnění na léčbu, koreluje s AUC fluorouracilu, ale nikoliv s podanou dávkou (2). Proto AUC nebo i pouze koncentrace léku v plazmě, zjištěné uprostřed cyklu, mohou sloužit úpravě celkové dávky a zlepšení klinického efektu léčby.

Francouzští autoři publikovali v roce 1998 výsledky multicentrické studie s opakovaným bolusovým podáváním fluorouracilu jedenkrát týdně (1300 mg/m^2 v prvním cyklu) spolu s leukovorinem ($400 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$) 152 nemocným s metastázujícím kolorektálním nádorem. Úpravou dávky od druhého cyklu na základě individuálního farmakokinetického monitorování bylo dosaženo vysoké odpovědi na léčbu i vysokého procenta celkového přežívání spolu s dobrou tolerancí léčby, když potřebné dávky fluorouracilu se pohybovaly v širokém rozmezí $950\text{--}3400 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$. U 9% nemocných bylo nutno na základě změřených toxických plazmatických hladin fluorouracilu velmi záhy provést významnou redukci dávky, bez níž by u těchto nemocných pravděpodobně došlo k závažné toxicitě tohoto konvenčního režimu. Naopak u 38% nemocných bylo nutno dávku zvýšit nejméně o 50% proti původní dávce stanovené podle tělesného povrchu (6).

6. Současná praxe dávkování cytostatik u obézních jedinců

V současné době u většiny cytostatik nejsou k dispozici všeobecně přijaté postupy, které by při dávkování využívaly farmakokinetických parametrů. Je také obtížné určovat dávky cytostatika podle charakteristiky nemocného, protože cytostatika nejsou používána samostatně, ale v různých kombinacích u nemocných s různým stupněm předlěčenosti cytotoxickou terapií. V klinické praxi proto stále spoléháme především na dávkování podle parametrů tělesné velikosti, přes všechny výše uvedené problémy tohoto postupu. Většina terapeutických schémat zatím také uvádí dávky vztahené na tělesnou hmotnost nebo tělesný povrch.

Pokud u obézních jedinců zvažujeme úpravu vypočítané dávky, vznikají dvě otázky: kdy redukovat a jak redukovat dávku léku. Odpověď na první otázku souvisí s definicí obezity. Obezita je většinou definována poměrem aktuální k ideální tělesné hmotnosti (ABW/IBW). Za obézního je pak považován pacient s poměrem větším než 1,2 (aktuální hmotnost přesahuje o více než 20% hmotnost ideální), podle některých autorů větším než 1,3.

Podle Světové zdravotnické organizace je obezita definována hodnotou BMI, když za normální rozmezí je považováno $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$. Při BMI 25 kg/m^2 a vyšším jde o nadváhu a při hodnotě vyšší než 30 kg/m^2 o obezitu. Podle tohoto pojetí je hodnota BMI nezávislá na věku a uvedené hranice jsou stejné pro obě pohlaví (18).

Sami doporučujeme redukci dávky cytostatik až od BMI 30 kg/m^2 , v souladu s definicí obezity podle WHO. U nemocných s nižší hodnotou BMI určujeme dávku cytostatika podle skutečné aktuální tělesné hmotnosti. Tělesná hmotnost při této hraniční hodnotě BMI (30 kg/m^2) je přibližně 1,35 x vyšší než ideální tělesná hmotnost (Tabulka 2).

Odpověď na druhou otázku, jak redukovat dávku, může být složitější. Řada autorů vychází ze stanovení IBW, ale většina z nich necituje způsob, jakým byla ideální hmotnost zjištěna. V současné době nejsou dána všeobecně přijatá kritéria pro IBW a navíc ideální tělesná hmotnost může jevit významnou závislost rasovou nebo i geografickou. Některé práce uvádějí stanovení

IBW výpočetem z Verdonckovy rovnice nebo z Lorentzovy rovnice. Pokud vycházíme z definice WHO, blíží se ideální tělesné hmotnosti hmotnost odpovídající střední hodnotě normálního rozmezí BMI (18,5-24,9 kg/m²), tedy hodnotě 22 kg/m². Již bylo uvedeno, že tato hodnota je podle WHO nezávislá na věku a pohlaví, přestože v populačních studiích střední hodnota BMI s věkem mírně narůstá (v rozmezí věku 19-65 roků narůstá od 21,5 kg/m² až do 25,5 kg/m²) a je u mužů o něco vyšší než u žen. Z jiného pohledu je u obézních jedinců za žádoucí tělesnou hmotnost možno považovat i hmotnost odpovídající horní hranici normálního rozmezí BMI, tedy BMI 25 kg/m². Tabulka 1. ukazuje srovnání tří různých způsobů

Tabulka 1. Srovnání ideální tělesné hmotnosti, stanovené výpočty z Verdonckovy formule a Lorentzovy formule, s tělesnou hmotností odpovídající BMI 22 kg/m²

Muži				Ženy			
Výška cm	Verdonck kg	Lorentz kg	BMI 22 kg	Výška cm	Verdonck kg	Lorentz kg	BMI 22 kg
160	57,5	57,5	56,3	150	50	50	49,5
165	61,3	61,3	59,9	155	53,8	52,5	52,9
170	65	65	63,6	160	57,5	55	56,3
175	68,8	68,8	67,4	165	61,3	57,5	59,9
180	72,5	72,5	71,3	170	65	60	63,6
85	76,3	76,3	75,3	175	68,8	62,5	67,4
190	80	80	79,4	180	72,5	65	71,3
195	83,8	83,8	83,7	185	76,3	67,5	75,3

Verdonck: IBW = 0,75 x výška - 62,5

Lorentz: IBW = výška - 100 - (výška - 150) / 4 ... pro muže
výška - 100 - (výška - 150) / 2 ... pro ženy

Výška je vždy uváděna v cm.

stanovení ideální tělesné hmotnosti.

V literatuře se setkáváme s mnoha způsoby dávkování cytostatik u obézních pacientů, až po oba možné krajní přístupy, tedy neredukovat vůbec, nebo redukovat až na hodnotu IBW (8,15). Při dávkování podle tělesného povrchu je pro stanovení velikosti tělesného povrchu některými autory doporučováno použití aktuální tělesné hmotnosti s omezením maximální hodnotou tělesného povrchu 2m² nebo 2,2m² (11). Jiní však dávkuji chemoterapii u obézních podle IBW nebo podle ideálního tělesného povrchu, stanoveného pomocí IBW (5, 8).

Sami se ve shodě s více autory domníváme, že redukce až na ideální tělesnou hmotnost v sobě skrývá reálné nebezpečí poddávkování léčby, které by mohlo být zvláště závažné u kurativní terapie. V takovém případě nemocný, který se jeví jako obézní, může paradoxně dostat menší dávku (redukovanou na IBW) než nemocný s hmotností sice zřetelně nižší, který se však jako obézní nejeví a je tedy dávkován podle aktuální hmotnosti. Pokud kalkuluje se změnami tělesného složení u obezity, dochází zde sice k disproporcionálnímu hromadění tuku, ale netuková hmota je také zvýšena, přinejmenším nad úroveň, která by odpovídala ideální tělesné hmotnosti.

Přijmeme-li fakt, že u kurativní protinádorové chemoterapie je rozhodující intenzita léčby a tedy dostatečná dávka cytostatik, pak možným přístupem při dávkování cytotoxické léčby u obézních jedinců je stanovení dávky léků podle aktuální tělesné hmotnosti, pokud půjde o kurativní léčbu. Tento postup sleduje podání vyšší celkové dávky cytostatik. U velmi obézních nemocných s obavami z neúměrné toxicity léčby je možným postupem redukovat dávku podle hmotnosti upravené do poloviny rozmezí mezi aktuální a ideální hmotností.

Na druhé straně, pokud nejde o kurativní léčbu, může být rozumným přístupem u obézních jedinců redukce úvodní dávky a pokud ji nemocný toleruje v prvních dvou cyklech chemoterapie, je možno zvyšovat ji o 10-20 % každých následujících

cyklus až do dosažení maximální tolerovatelné dávky (17). Při určování vstupní redukované dávky považujeme za vhodnější, než by byla úprava dávky podle IBW, dávkovat podle hmotnosti upravené na horní hranici normálního rozmezí BMI (25 kg/m²). Tabulka 2 ukazuje srovnání IBW podle Lorentzovy formule s hmotností upravenou na horní hranici normálního rozmezí

Tabulka 2. Srovnání IBW podle Lorentzovy formule s hmotností upravenou na horní hranici normálního rozmezí BMI a hmotností při BMI na hranici obezity

Muži				Ženy			
Výška cm	Lorentz kg	Hmotnost korig. na BMI 25 kg	Hmotnost korig. na BMI 30 kg	Výška cm	Lorentz kg	Hmotnost korig. na BMI 25 kg	Hmotnost korig. na BMI 30 kg
160	57,5	64	76,8	150	50	56,3	67,5
165	61,3	68,1	81,7	155	52,5	60,1	72,1
170	65	72,3	86,7	160	55	64	76,8
175	68,8	76,6	91,9	165	57,5	68,1	81,7
180	72,5	81	97,2	170	60	72,3	86,7
185	76,3	85,6	102,7	175	62,5	76,6	91,9
190	80	90,3	108,3	180	65	81	97,2
195	83,8	95,1	114,1	185	67,5	85,6	102,7

BMI.

Nejzávažnější rozhodování při určování dávky cytostatik obézním jedincům představuje většinou vysokodávkovaná chemoterapie před transplantací krvetvorných buněk, kde dávky cytostatik jsou blízké hranici letální toxicity. Většina transplantačních center používá dávkování v rozmezí mezi aktuální a ideální tělesnou hmotností, přičemž praxe jednotlivých center se mezi sebou značně liší.

Alternativou v případě obezity je dávkování cytostatické léčby na základě hmotnosti upravené podle vzorce (4):

$$\text{korigovaná hmotnost} = \text{IBW} + 0,4 (\text{ABW} - \text{IBW}).$$

Na našem pracovišti používáme u obézních nemocných vlastní schéma úpravy dávkování cytostatik, které vychází z dostupných literárních zkušeností (Tabulka 3).

Tabulka 3. Vlastní schéma úpravy dávkování cytostatik u obézních nemocných.

Obézní pacient BMI > 30 kg/m ²	
Kurativní léčba	W = IBW + 0,5 (ABW - IBW)
Vysokodávkovaná léčba s transplantací krvetvorných buněk	W = IBW + 0,4 (ABW - IBW)
Nekurativní léčba (iniciální dávka)	W = (výška v m) ² x 25

BMI = index tělesné hmotnosti, W = korigovaná tělesná hmotnost
ABW = aktuální tělesná hmotnost, IBW = ideální tělesná hmotnost
(výpočet viz Tabulka 1)

Je však třeba připomenout již diskutovaný fakt, že určování dávky cytostatika podle tělesného povrchu vede k velkým rozdílům v expozici danému léku mezi jednotlivými nemocnými a podle mnoha autorů má pouze omezený přínos. Některé farmakokinetické parametry daleko lépe korelují s účinností i toxicitou cytostatické léčby. Výsledky farmakokinetických metod vypracovaných a běžně používaných u několika cytostatik naznačují, že tento postup může snížit interindividuální rozdíly v expozici danému cytostatiku a stát se tak optimální cestou dávkování. Na druhé straně by však bylo nepraktické terapeuticky monitorovat hladiny cytostatik u všech léčených. Jde o metodu v raném stadiu svého vývoje a teprve čas ukáže, zda se stane rutinním postupem pro všechny nemocné.

Literatura

1. Benezet S, Giumbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, and Canal P: How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Annals Oncol* 1997, 8:607-609.
2. Canal P, Chatelut E, and Guichard S: Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998, 56:1019-1038.
3. Deurenberg P, Weststrate JA, and Seidell JC: Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Brit J Nutr* 1991, 65:105-114.
4. Dickson TMC, Kusniers-Glaz CR, Blume KG, Negrin RS, Hu WW, Shizuru JA, Johnston LL, Wong RM, Stockerl-Goldstein KE: Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 1999, 5:299-305.
5. Fleming DR, Rayens MK, Garrison J: Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: A matched case-controlled study. *Am J Med* 1997, 102:265-269.
6. Gamelin EC, Boisdron-Celle M, Delva RG et al: Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leukovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol* 1998, 16:1470-1478.
7. Georgiadis MS, Steinberg SM, Hankins LA, Ihde DC, Johnson BE: Obesity and therapy-related toxicity in patients treated for small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:361-365.
8. Grigg A, Hisshamuddin M, and Szer J: Variability in determination of body weight used for dosing busulphan and cyclophosphamide in adult patients: Results of an international survey. *Leuk Lymphoma* 1997, 25:487-491.
9. Grochow LB, Baraldi C, Noe D: Is dose normalisation to weight or body surface area useful in adults? *J Natl Cancer Inst* 1990, 82:323-325.
10. Gurney HP, Ackland S, GebSKI V, and Farrell G: Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: Evidence against using body-surface area for dose calculation. *J Clin Oncol* 1998, 16:2299-2304.
11. Gurney H: Dose calculation of anticancer drugs: A review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996, 14:2590-2611.
12. Oud L, Haupt MT: Body mass index and the hospitalised patient: A „mean“ outcome for the „lean“. *Crit Care Med* 1997, 25:1938-9.
13. Powis G, Reece P, Ahmann DL, Ingle JN: Effect of body weight on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987, 20:219-222.
14. Rodvold KA, Rushing DA, and Tewksbury DA: Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol* 1988, 6: 1321-1327.
15. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IG, and Schilsky RL: Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol* 1996, 14:3000-8.
16. Schuler U, Schroer S, Kuhnle A, Blanz J, Mewes K, Kumbier I, Proksch B, Zeller KP, Ehninger G: Busulfan pharmacokinetics in bone marrow transplant patients: is drug monitoring warranted? *Bone Marrow Transpl* 1994, 14:759-765.
17. Smith TJ, and Desch CE: Neutropenia-wise and pound-foolish: Safe and effective chemotherapy in massively obese patients. *South Med J* 1991, 84:883-885.
18. World Health Organization: Obesity, preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 1997, p.9.

informace

CHARITATIVNÍ AKCE PANÍ HELENY FIBINGEROVÉ

Paní Helena Fibingerová se po své návštěvě na Klinice dětské onkologie Fakultní nemocnice v Motole rozhodla přispět k tomu, aby onkologicky nemocné děti měly zajištěny ty nejlepší podmínky v trnité cestě za uzdravením. Rozhodla se tedy získat finanční prostředky na nákup speciálního zařízení, které umožňuje provádět vyšetření tzv. komparativní genomové hybridizace. Toto vyšetření poskytuje spolehlivé údaje o chromozomálních změnách nádorových buněk a znalost těchto změn je důležitá pro přesné stanovení diagnózy a prognózy. Po zakoupení přístroje bude vyšetření na něm dostupné všem nádorově nemocným dětem v České republice i na Slovensku.

Charitativní akce paní Heleny Fibingerové vyvrcholila 16.

listopadu 2000 běžeckým závodem na atletickém stadionu Dukla Praha, v Praze – Na Julisce. Souboj paní Heleny Fibingerové s ministrem dopravy a spojů Ing. Jaromírem Schlingem na trati 3000 metrů byla výrazem solidarity s onkologicky nemocnými dětmi a poděkováním všem, kteří přispěli na nákup přístroje pro jejich léčbu. Akci podporovali i další osobnosti – startérem byl Ladislav Malý, náměstek ministra školství, mládeže a tělovýchovy. „Podpůrný tým“ Fibingerové trojili desetibojaři Tomáš Dvořák a Roman Šebrle. Po skončení závodu proběhlo „symbolické“ předání finanční částky na nákup výše uvedeného speciálního přístroje pro léčbu onkologicky nemocných dětí přednostovky kliniky dětské onkologie Fakultní nemocnice Motol panu profesorovi MUDr. Josefu Kouteckému, DrSc.

Byly to: Český Telecom, Řízení letového provozu České republiky, Adidas, Pivovar Krušovice, České radiokomunikace

SOUEASNÝ POHLED NA POSTAVENI RADIOTERAPIE V KOMPLEXNI LÉEBI KARCINOMU PRSU

CURRENT STATUS OF RADIOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF BREAST CARCINOMA

PETERA J.¹, JANDIK P.²

¹ KLINIKA RADIOTERAPIE A ONKOLOGIE FN HRADEC KRALOVÉ.

² CHIRURGICKÁ KLINIKA FN HRADEC KRALOVÉ

Souhrn: Role radioterapie byla v historii léčby karcinomu prsu několikrát přehodnocena. Nové klinické studie prokázaly nejen její význam pro redukci lokoregionálních recidiv po prs šetřících chirurgických výkonech pro časná stadia karcinomu prsu a po mastektomii pro lokálně pokročilá stadia, ale také pozitivní vliv na celkové přežití. Množství komplikací se signifikantně zmenšilo se zavedením moderních ozařovacích technik. Adekvátně vybavené pracoviště a precizní provedení radioterapie jsou nejdůležitější podmínkou pro její léčebné výsledky.

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie, lokoregionální kontrola, celkové přežití, kvalita radioterapie

Summary: The role of radiotherapy was several times reevaluated in the history of the treatment of the breast cancer. New clinical trials brought a strong evidence not only for the reduction of lokoregional recurrences after breast conservative surgery in the early breast cancer and after mastectomy in the locally advanced disease, but also for the improvement of overall survival. The complications were significantly reduced with new techniques of irradiation. Adequate equipment and precise treatment are the basic condition for the benefit of radiotherapy.

Key words: breast cancer, radiotherapy, loco regional control, overall survival, and quality of radiotherapy

Karcinom prsu je na prvním místě v incidenci a mortalitě na nádorová onemocnění u žen ve vyspělých zemích. Incidence tohoto onemocnění v České republice byla podle posledních údajů Národního onkologického registru z roku 1996 4 476 a mortalita 1 907 (1). Léčba tohoto onemocnění je v současné době multidisciplinární a vyžaduje těsnou spolupráci mezi chirurgem, radioterapeutem a chemoterapeutem. Role všech tří modalit prodělala v posledních letech revoluční změny. Radio-terapie byla původně jedinou adjuvantní metodou k chirurgickému výkonu, se zavedením systémové léčby byl její význam několikrát přehodnocen. Smyslem tohoto sdělení je rekapitulace soudobých názorů na její postavení v léčbě karcinomu prsu v návaznosti především na chirurgickou léčbu a rovněž na chemo- a hormonoterapii.

Radioterapie po parciálních chirurgických zákrocích:

Parciální chirurgické výkony doplněné radioterapií se staly obecně přijímanou metodou primární léčby u žen s I. a II. stádiem karcinomu prsu a u pacientek s duktálním karcinomem in situ. Cílem této léčby je spolu s dosažením maximálního přežití a lokální kontroly také optimální kosmetický efekt. Chirurgický výkon a radioterapii je nutné chápat jako komplementární léčebné metody a výsledek léčby závisí na dobré spolupráci operátora a radioterapeuta.

Prvním předpokladem úspěchu je správná indikace pacientky k parciálnímu výkonu. Pacientka sama musí mít na tomto typu léčby zájem, některé pacientky mohou dát přednost provedení mastektomie. Velikost tumoru je rozhodujícím faktorem pro riziko lokální recidivy i pro kosmetický efekt, který závisí na poměru odstraněné tkáně a velikosti prsu. Optimálního efektu se dosahuje u nádorů do 3 cm, v individuálních případech je možno provést parciální výkon i pro nádory do 5 cm. Neoadjuvantní chemoterapie umožňuje provedení prs šetřícího výkonu i u pacientek s podstatně většími nádory než tomu bylo v minulosti. Rovněž se přehodnocuje pohled na extenzivní

intraduktální komponentu nebo invazivní lobulární karcinom jako na kontraindikaci parciálního chirurgického výkonu. Tyto histologické typy jsou spojeny s vyšším rizikem lokální recidivy a mohou vyžadovat rozsáhlejší odstranění tkáně k dosažení negativních okrajů. Ačkoliv výskyt recidiv je u těchto histologických typů vyšší (25–30 %), u 70 % pacientek zůstává prs zachován a pacientky s lokální recidivou jsou úspěšně léčeny mastektomií (2,3,4). Rovněž velké prsy přestávají být v důsledku vypracování nových radioterapeutických postupů překážkou parciálních operací (5).

Optimální rozsah resekce prsní tkáně v léčbě T1 a T2 tumorů zůstává předmětem diskusí. Zvětšení rozsahu resekce snižuje riziko lokální recidivy ale může mít negativní vliv na výsledný kosmetický efekt. Široká excize s bezpečnostním okrajem 2 cm je v současné době preferována před kvadrantektomií. Tento výkon, u nějž není nutná lokální dosycovací dávka radioterapie (boost), má horší kosmetický efekt než tumorektomie doplněná elektronovým nebo intersticiálním boostem na lůžko tumoru. Naopak pouhá bioptická excize vyžaduje vyšší dávku záření k dosažení adekvátní kontroly, což rovněž zhoršuje kosmetický výsledek. Mikroskopicky pozitivní nebo těsné okraje excize jsou obvykle indikací k reexcizi, stejně jako přítomnost residuálních mikrokalcifikací na mammografii po chirurgickém výkonu. V případě, že by reexcize ohrozila kosmetický efekt, je na místě zvážit zvýšení dávky boostu (do 65 – 70 Gy), což umožňuje adekvátní lokální kontrolu (6,7).

Tumorektomie bez radioterapie je provázena 25–40% rizikem lokální recidivy (8,9,10,11). Radioterapie signifikantně redukuje počet lokálních recidiv, což bylo prokázáno v prospektivních randomizovaných studiích (tab. č. 1). Krátká doba sledování nedovolila prokázat vliv na celkové přežití. Nicméně Bayesiánská analýza provedená u 4 z těchto studií, prokázala, že pooperační radioterapie poskytuje signifikantní zlepšení šance na přežití (18). Lokální recidiva může být

zdrojem nových vzdálených metastáz a následné mortality (19). V současné době se nepodařilo mezi pacientkami léčenými parciálním výkonem identifikovat podskupinu s tak malým rizikem lokální recidivy, aby bylo možné radioterapii vypustit. Připojení chemoterapie zvyšuje lokální kontrolu dosahovanou parciálním výkonem a radioterapií (20), ale samotná adjuvantní chemoterapie není schopna zabránit lokálním recidivám u žen léčených parciálním výkonem bez radioterapie. V NSABP trialu B-06 u žen bez radioterapie, s adjuvantní chemoterapií nasazenou pro pozitivní axilární uzliny, se vyskytly lokální recidivy v 50 % (13).

Pravděpodobnosti reziduálních nádorových ložisek v prsu po parciálním chirurgickém výkonu se zabývaly 2 studie. Muller a spolupracovníci (21) simulovali segmentální resekci s 2 cm okrajem na 131 mastektomovaných prsech s nádory do velikosti 3 cm. V 19 % případů byl nalezen reziduální tumor a ve 24 % multicetrické nádorové fokusy. Holland (22) v materiálu z 264 mastektomií stanovil, že v případě invazivního karcinomu menšího než 4 cm zůstávají po tumorektomii s 2 cm okrajem ve 14 % reziduální fokusy invazivního karcinomu a ve 28 % fokusy karcinomu in situ. Tyto nálezy poskytují důkaz pro nezbytnost ozáření celého prsu s boostem na lůžko nádoru.

Radiosenzitivita karcinomu prsu byla v minulosti hodnocena Fletcherem a Timothyem (23,24). Lokální kontrola mikroskopického tumoru byla po 50 Gy 90–95 %. Pro kontrolu makroskopického tumoru je třeba dávek nad 60 Gy. Závislost mezi dávkou a lokální kontrolou T1 a T2 tumorů byla sledována van Limbergem (25). Osmiletá lokální kontrola byla 66 % pro dávky pod 50 Gy, 84 % pro dávky 60–70 Gy, 91 % pro dávky 70–80 Gy, 100 % pro dávky 80 Gy a více. Vyšší dávka a větší léčený objem však zhoršují výsledný kosmetický efekt.

65–80 % lokálních recidiv po parciálních chirurgických výkonech a radioterapii je lokalizováno v místě původního tumoru. Proto v současné době většina pracovišť doplňuje ozáření celého prsu boostem 10–20 Gy na lůžko tumoru v závislosti na rizikových faktorech (velikost tumoru, extenzivní intraduktální komponenta, grade 3, intralymfatická propagace, lobulární karcinom, ženy pod 40 let, pozitivní nebo těsné okraje). Výjimkou jsou pacientky s T1 N0 M0 G1 tumory po kvadrantektomii či s negativními okraji resekátu širšími než 2 cm.

Fisher (13) zpochybnil význam boostu. V NSABP studii nebyl boost aplikován a lokální recidivy se vyskytly v 10 %, což je srovnatelné se soubor pacientů, kde byl boost aplikován. Je však nutné podotknout, že v NSABP trialu byl striktně dodržen požadavek na negativitu chirurgických okrajů dosažených při první excizi. Clark (26) u 1504 pacientů zaznamenal 7 % lokálních recidiv u pacientek bez boostu, naproti tomu jen 11 % u pacientek, kde byl aplikován boost 5–15 Gy. V jiných sériích, kde chirurgické okraje nebyly známy, bylo množství lokálních recidiv poloviční u pacientek s boostem (6 % - 11 %) oproti pacientkám bez boostu (9 % - 20 %) (6,27).

Na ozáření regionálních uzlin panují protichůdné názory. Většina autorů má za to, že u pacientek s časným stádiem karcinomu prsu (T1–2) po adekvátní axilární disekci bez histologického nálezu postižení uzlin není ozáření nezbytné (28). Clark (29) publikoval stejné přežití a množství lokálních recidiv v prsu, ať byly axilární uzliny ozářeny nebo nikoli. Množství axilárních recidiv bylo srovnatelné s/ a bez ozáření axily (6,8 % vs 9,6 %), pokud byl ozářen prs. Pokud nebylo provedeno ozáření vůbec, relaps v axile se vyskytoval v 19 %.

Ozáření axilárních a nadklíčkových uzlin se doporučuje v případě 4 a více histologicky postižených uzlin, při makroskopickém extrakapsulárním šíření tumoru a v případě neúplné axilární disekce, kdy kritériem je 12 odebraných a vyšetřených uzlin (standards České onkologické společnosti). U vybraných pacientek léčených lumpektomií bez axilární disekce ozáření prsu a regionálních uzlin přináší vynikající lokoregionální kontrolu. Haffty (30) udává 97 % kontrolu uzlinových regionálních oblastí.

Ozařování parasternálních uzlin v časných stádiích karcinomu mammy zvyšuje technickou náročnost radioterapie, vede k nejistotě dávky v místě napojení polí a nemá signifikantní terapeutický přínos. V úvahu přichází u pacientek s mediálně uloženými tumory většími než 3 cm (31).

Radioterapie by měla být optimálně zahájena během 6 týdnů od operace u pacientek bez chemoterapie. Otázka načasování pooperační radioterapie a adjuvantní chemoterapie je kontroverzní. V současné době panuje shoda, že radioterapie by měla začít do 16 týdnů u pacientek s adjuvantní chemoterapií (32). Sekvence radioterapie a chemoterapie by měla vycházet z prognostických charakteristik tumoru: pacientky s nízkým rizikem vzdálené diseminace by měly být léčeny nejprve radioterapií, naopak pacientky s vysokým rizikem metastazování by měly obdržet chemoterapii před ozářením. Současné podání obou modalit je předmětem kontrovaných klinických studií. Zvláště podávání doxorubicinu současně s radioterapií je provázáno zvýšeným rizikem toxického poškození kůže, měkkých tkání a srdce. Konkomitantní podávání metotrexátu může být provázáno zvýšeným rizikem radiační pneumonitidy.

Radioterapie nezhoršuje kosmetický efekt prs zachovávajících chirurgických výkonů (33). Podmínkou je dokonalé technické provedení a odpovídající vybavení pracoviště. Pacientky léčené kombinací adjuvantní chemoterapie a radioterapie mohou mít horší kosmetické výsledky než pacientky bez chemoterapie (34, 35). To je způsobeno větší retrakcí tkáně prsu, eventuálně rozvojem angiektázií. Větší nepříznivý efekt na kosmetiku je pozorován u konkomitantního podání obou modalit než u sekvenčního (36,37). Ne všichni autoři se však shodují na kosmeticky negativním efektu adjuvantní chemoterapie (38).

Ozáření stěny hrudní s anebo bez regionálních lymfatických uzlin u pacientek po mastektomii.

Ozáření stěny hrudní spojené obvykle s ozářením regionálních mízních uzlin bylo v minulosti standardním doplňkem radikální nebo modifikované mastektomie. Byla to jediná adjuvantní léčba v dobách, kdy převažovala lokálně pokročilá stadia karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy po samostatném operačním výkonu. Uplatnění chemoterapie a hormonální léčby v adjuvantním podání u karcinomu prsu vedlo k postupnému přehodnocování role radioterapie.

Její význam u pacientek po mastektomii byl zkoumán v řadě randomizovaných i nerandomizovaných studií:

A) Studie porovávající výsledky samostatné mastektomie s mastektomií doplněnou adjuvantní radioterapií:

První Stockholmská studie (39) prokázala statisticky významné zlepšení přežití bez relapsu u pacientek s pooperační radio-terapií. Zlepšení bylo signifikantní pro N0 i N+ pacientky. U pacientek s pozitivními uzlinami bylo pooperační ozáření spojeno s redukcí lokoregionálních i vzdálených metastáz. Mírně lepší celkové přežití v ozářené skupině nebylo statisticky významné.

Arrigada prokázal u 1195 pacientek léčených v Institutu Gustave–Roussy signifikantně zlepšené přežití a snížení rizika vzdálených metastáz u pacientek s tumory mediálně uloženými, které byly pooperačně ozářeny na oblast vnitřních mamárních uzlin (40).

Bohužel většina ostatních studií je obtížně hodnotitelná buď pro nedostatky v jejich uspořádání nebo problémy s použitou technikou radioterapie.

B) Studie porovávající adjuvantní chemoterapii s adjuvantní radioterapií u pacientek po mastektomii:

Glasgowský trial (41) porovnával adjuvantní podání CMF (cyklofosfamid, metotrexat, fluorouracil) se samostatnou adjuvantní radioterapií a radioterapií plus CMF. Nebyly shledány rozdíly v celkovém přežití a v přežití bez známek relapsu mezi pacientkami, které dostaly samostatnou

Tabulka č. 1: Studie porovnávající parciální chirurgický výkon samotný versus parciální chirurgický výkon plus radioterapie

Studie	N pacientů	Max. rozměr tumoru	Chirurgický výkon	Lok. recidivy	
				Chir. výkon	Chir. v. + RT
Milano ¹²	567	2,5 cm	kvadrantektomie	12 %	2%
NSABP ¹³	1262	4 cm	tumorektomie	35 %	10 %
Ontario ¹⁴	837	4 cm	tumorektomie	35 %	11 %
Švédský trial ¹⁵	381	2 cm	segmentektomie	18 %	2 %
Skotský trial ¹⁶	585	4 cm	tumorektomie	25 %	6 %
Britský trial ¹⁷	418	5 cm	tumorektomie	35 %	13 %

adjuvantní chemoterapii a pacientkami se samostatnou adjuvantní radioterapií. Pacientky s více než 3 pozitivními uzlinami léčené oběma modalitami měly signifikantně lepší přežití bez známek onemocnění než pacientky s chemoterapií či radioterapií samostatnou.

Druhý Stockholmský trial (42) randomizoval pre- a postmenopauzální ženy s tumory většími než 3 cm nebo pozitivními axilárními uzlinami do skupiny se samostatnou adjuvantní radioterapií a samostatnou chemoterapií CMF. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v přežití bez relapsu mezi oběma skupinami. Postmenopauzální ženy v rameni s adjuvantní radioterapií měly lepší přežití bez relapsu a méně lokoregionálních recidiv i vzdálených metastáz.

Třetí Stockholmský trial (42) prokázal, že u postmenopauzálních žen přidání tamoxifenu k adjuvantní chemoterapii zlepšuje přežití bez relapsu k hodnotám dosaženým radioterapií samotnou. U pacientek léčených pouze adjuvantní radioterapií tamoxifen nezlepšoval výsledky oproti radioterapii samotné.

C) Studie testující význam adjuvantní radioterapie připojené k adjuvantní chemoterapii u pacientek po mastektomii:

V Monyakově a Levittově review (43) 6 ze 7 prospektivních randomizovaných studií porovnávajících adjuvantní chemoterapii po mastektomii s kombinací chemoterapie a radioterapie demonstrovalo snížení výskytu lokoregionálních recidiv ve skupině s radioterapií. Výskyt lokoregionálních recidiv u pacientek s vysokým rizikem, tj. tumorem větším než 5 cm a více než 4 pozitivními uzlinami, je po samotné adjuvantní chemoterapii udáván v 15–36 %. Radioterapie připojená k chemoterapii snižuje množství lokoregionálních recidiv na 10 % a méně. U pacientek se 4 a více pozitivními uzlinami připojení radioterapie k systémové léčbě vedlo ke zlepšení přežití bez známek onemocnění ve 3 z 5 klinických studií, jak uvádí tabulka 2.

Pokud vliv radioterapie na snížení výskytu lokálních recidiv je nesporný, s efektem na celkové přežití je to však složitější. V roce 1995 byly publikovány závěry analýzy všech řádně provedených randomizovaných trialů zabývajících se úlohou adjuvantní radioterapie u karcinomu prsu (48). Z analýzy vyplynulo, že připojení radioterapie k chirurgickému výkonu trojnásobně snižuje výskyt lokálních recidiv, ale nebyl sledován signifikantní rozdíl v 10letém přežití mezi ozářenými a neozářenými pacientkami. Do těchto studií bylo zahrnuto 17 273 žen a mortalita byla 40,3 % u ozářených pacientek a 41,4 % u neozářených. Radioterapie byla spojena se sníženým rizikem úmrtí na karcinom mammy, ale zvýšeným rizikem na úmrtí z jiných příčin, především kardiovaskulárních. Toto riziko bylo větší u žen nad 60 let než u žen pod 50 let věku.

V poslední době bylo publikováno několik studií dokládajících pozitivní vliv radioterapie v kombinaci se systémovou léčbou na celkové přežití.

Trial DBCG 82b (Danish Breast Cancer Cooperative Group) porovnával adjuvantní chemoterapii spojenou s radioterapií s adjuvantní chemoterapií samotnou u pre- a postmenopauzálních žen se stadiem II a III karcinomu prsu s vysokým rizikem. Bylo prokázáno signifikantní snížení lokoregionálních recidiv

Tabulka č. 2: Přežití bez relapsu po mastektomii, chemoterapii a radioterapii u pacientek s 4 pozitivními uzlinami - randomizované studie

	Přežití bez relapsu %		
	Radioterapie	Bez radioterapie	Doba sledování
Smith et al ⁴⁰	70	58	4 roky
Velez-Garcia et al ⁴⁴	62	45	3,5 roku
Muss et al ⁴⁵	L pam 50	35	5 let
	CMF 53	35	5 let
Allen et al ⁴⁶	46	60	5 let
Griem et al ⁴⁷	38	45	4 roky

a prodloužení přežití bez relapsu u pacientek s radioterapií a zlepšení celkové přežití ve skupině premenopauzální. Incidence lokoregionálních recidiv byla 9 % u premenopauzálních pacientek léčených kombinací adjuvantní chemoterapie režimem CMF a radioterapie a 32 % u pacientek léčených pouze adjuvantní chemoterapií. Celkové desetileté přežití bylo signifikantně vyšší u pacientek léčených radioterapií a chemoterapií než u pacientek léčených pouze chemoterapií (54 % versus 45 %). Největší přínos byl u premenopauzálních pacientek se 4 a více uzlinami. V této studii však nebyla prováděna disekce axily, ale jen revize s odebráním zvětšených uzlin. V průměru bylo odebráno 6 uzlin (49).

Ve randomizovaném trialu DBCG 82b pooperační radioterapie připojená k hormonální terapii tamoxifenem vedla ke snížení množství lokoregionálních recidiv a ke zlepšenému 10letému přežití u rizikových postmenopauzálních pacientek s II. – III. stadiem karcinomu prsu po mastektomii a limitované axilární disekci (50).

Kanadský trial publikovaný Ragazem (51) zahrnoval 318 premenopauzálních pacientek s I. a II. stadiem karcinomu prsu s pozitivními lymfatickými uzlinami léčených v období 1979 až 1986. Všechny byly léčeny mastektomií a byly randomizovány do 2 ramen: CMF nebo CMF + radioterapie na oblast stěny hrudní a regionálních lymfatických uzlin. Připojení radioterapie k adjuvantní chemoterapii vedlo ke zlepšení přežití u pacientek s 1–3 i 4 a více pozitivními uzlinami. Incidence vzdálených metastáz byla nižší o 30 % v obou skupinách, tj. 1–3 pozitivní uzliny i 4 a více. U všech pacientek s pozitivními uzlinami připojení radioterapie k chemoterapii znamenalo zlepšení celkového přežití o 5 % a ve skupině se 4 a více pozitivními uzlinami o 15 %.

I u pacientek s negativními uzlinami se předpokládá užitečnost radioterapie, ačkoliv riziko lokální recidivy je malé a proto potenciální benefit radioterapie je limitovaný – mezi 5–10 % (52). Data z Institutu Gustave Roussy podporují hypotézu, že lokoregionální kontrola dosažená připojením radioterapie k chirurgickému výkonu zlepšuje lokoregionální kontrolu a redukuje riziko vzdálených metastáz a že lokoregionální recidiva může být zdrojem vzdálené diseminace.

Na základě těchto studií byly podrobeny závěry EBCTCG (48) nové analýze (53). Bylo konstatováno, že:

1. Studie provedené po roce 1970 používající moderní radioterapeutické techniky, jsou provázeny signifikantně vyšším přínosem pro přežití než studie starší.
2. Velké studie s dostatečnou statistickou silou prokazují vyšší přínos radioterapie než studie malé.
3. Dávka, frakcionace a celková doba radioterapie jsou důležitými faktory pro její co nejlepší léčebné výsledky. Autor uzavírá, že přidání radioterapie k systémové léčbě přináší největší užitek pacientkám s nejlepší prognózou. Redukce mortality po 10 letech sledování dosažená adjuvantní radioterapií je srovnatelná s efektem adjuvantní chemo- nebo hormonální terapie. V optimálním případě vede adjuvantní radioterapie k 20% redukci 10leté mortality na karcinom prsu. V současné době se za indikace adjuvantní radioterapie po

mastektomii považují:

tumor větší než 5 cm, invaze kůže, fascie, skeletu, málo diferencovaný tumor, lymfatická invaze, 4 a více pozitivních axilárních uzlin, makroskopická extrakapsulární invaze uzlin, neadekvátní chirurgické okraje. Ozařuje se stěna hrudní, axilární, nadklíčkové a parasternální uzliny.

c) Ozáření celého prsu u inoperabilního tumoru, axilárních a nadklíčkových uzlin.

Radioterapie byla tradičně metodou volby u inoperabilního lokálně pokročilého karcinomu prsu. V poslední době užití chemoterapie a hormonální léčby umožňuje docílit operability u 80 % původně inoperabilních nálezů (54).

Pětileté přežití u pacientek léčených kurativní samostatnou radioterapií prsu se udává od 10 % do 25 % . Lokoregionální kontrola dosahuje 30–65 % s dávkami 60–70 Gy. Vyšší dávky vedou k vyšší lokální kontrole (zvýšení dávky o 15 Gy vede k dvojnásobnému zlepšení lokální kontroly), ale za cenu vyšších postradiačních komplikací (32).

Protože lokálně pokročilý karcinom prsu je spojen s vysokým rizikem vzdálených metastáz, je logické kombinovat radioterapii se systémovou léčbou. Publikované retrospektivní studie prokázaly zlepšené přežití bez relapsu u pacientek léčených chemoterapií a radioterapií ve srovnání s historickými kontrolami léčenými samostatnou radioterapií (55). Byly publikovány 2 randomizované studie porovnávající samostatné ozáření s kombinací radioterapie a chemoterapie. V Netherlands Cancer Institute bylo v letech 1977 až 1980 randomizováno 118 pacientek mezi samostatnou radioterapií a radioterapií následovanou 12 cykly CMF či alternujícím režimem CMF a AV (adriamycin a vincristin). Pětileté přežití 37 % bylo stejné ve skupině s chemoterapií i bez chemoterapie (56). Ve druhé studii (57) přidání chemoterapie k radioterapii významně zlepšilo přežití bez relapsu u premenopauzálních pacientek, ale nevedlo k rozdílným výsledkům u pacientek postmenopauzálních.

Ve dvou publikovaných prospektivních studiích byli pacienti po neoadjuvantní chemoterapii, která změnila inoperabilní tumor na resekabilní, randomizováni mezi mastektomií nebo radioterapií prsu. Jedna studie byla provedena v National Cancer Institute of Milano (58) a druhá Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (59). Ani jeden trial neprokázal statisticky významný rozdíl v přežití bez relapsu ve skupině s chirurgickou léčbou nebo radioterapií.

Retrospektivní studie demonstrovaly signifikantní benefit terapie kombinující systémovou léčbu, mastektomii a radioterapii jak pro lokoregionální kontrolu tak pro celkové přežití (60, 61). Nicméně nebyla dosud provedena žádná velká prospektivní studie, která by randomizovala pacienty s lokálně pokročilým karcinomem prsu do skupiny léčené chemoterapií a radioterapií a skupiny léčené chemoterapií, mastektomií a radioterapií.

Vybavení pracoviště:

Techniky ozařování u karcinomu mammy patří mezi nejsložitější vůbec a podmínkou efektivní radioterapie s minimem komplikací je řádné vybavení radioterapeutického pracoviště. Nezbytné jsou fixační pomůcky sloužící k nastavení optimální a reprodukovatelné polohy pacientky, simulátor, plánovací CT, plánovací konzole, modelová laboratoř s možností přípravy individuálních vykrývacích bloků a bolusů, izocentrické ozařovače, tj akcelérátor s energií pod 6 MV nebo izocentrický kobaltový ozařovač, možnost elektronového svazku, možnost in vivo dozimetrie, afterloadingový přístroj k provedení intersticiálního boostu.

Komplikace radioterapie:

Akutní toxicita se projevuje obvykle radiodermatitidou ve smyslu erytému nebo vlhké deskvamace. Akutní reakce je silnější při konkomitantním podávání chemoterapie. Pozdní komplikace

se projevují fibrózou, která zhoršuje kosmetický efekt, radiační pneumonitidou, kardiotoxicitou, osteoradionekrozou, syndromem zmrzlého ramene a lymfedémem horní končetiny. Postradiační fibroza je funkcí homogenity dávkové distribuce, postradiační osteonekroza a syndrom zmrzlého ramene jsou s použitím moderních ozařovacích technik extrémně vzácné. Největší pozornost je věnována radiační pneumonitidě, kardiotoxicitě a lymfedému paže. Dalším diskutovaným problémem je dávka na zdravý prs.

Symptomatická postradiační pneumonitida je vzácná. Tento klinický syndrom se vyvine 1 až několik měsíců po radioterapii. Projevuje se suchým kašlem, dušností a teplotou. Na rtg plic se pozoruje plicní infiltrát v ozářeném poli. Jaký vliv má objem ozářené plice není jednoznačné. Riziko radiační pneumonitidy zvyšuje konkomitantní podání chemoterapie, dále sekvenční podání radioterapie a chemoterapie, ozařování parasternálních uzlin a supraklavikulární pole. Riziko pneumonitidy se udává 1 až 8% (32). Ozáření prsu vede k redukci hodnot plicních funkčních testů. Střední dávka na plíce je nejjednodušší metodou k předpovědi těchto změn 3–4 měsíce po radioterapii. Vztah mezi střední dávkou na plíce a změnami ve funkčních plicních testech je vyjádřen regresní linií procházející počátkem se sklonem 1 % na každý přírůstek 1 Gy (61). Pro praxi se doporučuje, aby bylo zavzato do tečných polí méně než 20% plicní tkáně (62).

Retrospektivní analýza proběhlých studií prokazuje, že pooperační radioterapie pro karcinom prsu je spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity v důsledku radiačního poškození srdce a koronárních cév. Ve starších studiích (63) se skutečně udává zvýšení incidence kardiální morbidity u pacientů ozařovaných pooperačně tečnými, parasternálními a nadklíčkovými poli, která zaujímala velkou oblast srdce do vysokých dávek. Při použití moderních technik se objem levé komory a koronárních artérií ozářených vysokou dávkou záření zmenšuje. Dánské studie DBCG 82b a 82c (49,50) neprokázaly zvýšené riziko ischemického srdečního onemocnění v ozářené skupině po 12 letech po ukončení léčby. Nebezpečí kardiotoxicity může vzrůstat při kombinaci s chemoterapií ať konkomitantní nebo sekvenční. Nejrizikovějším cytostatikem z tohoto pohledu je doxorubicin. Pro záření jsou primárním objektem poškození endotelální buňky, kdežto doxorubicin je postihuje nepřímě. Radioterapie a doxorubicin mají aditivní toxický efekt. Doxorubicin může vyvolat recall podprahového radiačního poškození a jeho podání 5–10 let po ozáření může vést k srdečnímu selhání. Maximální tolerabilní kumulativní dávka doxorubicinu je signifikantně nižší, pokud je jeho podání spojeno s ozářením části srdce (32).

Nejčastější komplikací po prs šetřícím chirurgickém výkonu a ozáření je edém prsu (asi 31 % pacientů), svalové bolesti (při pohybu), bolesti v chirurgické jizvě a pocit dyskomfortu prsu (20 %). Bolesti žebor jsou popisovány v 13 % (32).

Incidence edému prsu a paže je udávána po prs šetřících výkonech různě. Závisí na rozsahu a technice axilární disekce, ozáření axily a dávce záření. Edém prsu je častější u pacientek po disekci axily ve srovnání s pacientkami bez disekce a závisí na rozsahu disekce, s vyšším rizikem u pacientek, kde axilární disekce přesahovala úroveň II. etáže axilárních uzlin. Dle zkušeností Washingtonské university (64) edém prsu a paže byl funkcí axilární disekce a radioterapie nezvyšovala toto riziko. Naproti tomu Dewar (65) popsal signifikantně vyšší incidenci lymfedému paže u pacientek léčených chirurgickým výkonem a radioterapií ve srovnání s chirurgickým výkonem samotným. I jiní autoři potvrdili vliv radioterapie na vyšší výskyt lymfedému paže (66).

Dysfunkce brachiálního plexu je popisována asi v 1 % (67). Dávky na kontralaterální prs jsou asi 2–5 Gy při aplikaci 50 Gy na postižený prs. Dávka na zdravý prs je nižší s použitím SAD techniky (izocentrická technika) ve srovnání s SSD technikou

(ohnisko-kůže). Použití bloků stínících polovinu pole nebo asymetrických clon vede ke snížení dávky na protilehlý prs. Ozařování axily a nadklíček dávku mírně zvyšují. Význam dávky na zdravý prs není jasný. Nebylo prokázáno zvýšené riziko druhostranného karcinomu prsu (68,69).

Závěr

Soudobý pohled na úlohu radioterapie zdůrazňuje její úlohu v multimodální léčbě karcinomu prsu a to jak z hlediska prevence lokoregionálních recidiv po chirurgickém výkonu,

tak z hlediska prokázaného pozitivního vlivu na celkové přežití. Naléhavě při tom vyvstává nutnost těsné spolupráce chirurga, radioterapeuta a chemoterapeuta, neboť nekompetence oborů, ale vzájemná komunikace umožňují dosažení optimálního přežití, minimální komplikací a maximální kvality života pacientek. Zároveň se domníváme, že prezentované review prokazuje jednoznačně, že pouze moderní radioterapie s adekvátním technickým vybavením a vysokým stupněm know how dovoluje vyžít maximální benefit pro pacientky.

Literatura

1. Novotvary 1996. UZIS ČR, NOR ČR, Praha, 174, 1999.
2. Danoff BF, Goodman RL: Identification of subset of patients with early breast cancer in whom conservative surgery and radiation is contraindicated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 104, 1985.
3. Kurtz JM, Amalric R, Brandom H, et al.: How important is adequate radiotherapy for the long-term results of breast conserving treatment. *Radiother. Oncol.* 20:84 - 90, 1991.
4. Kurtz JM, Jackquemier J, Amalric R, et al.: Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 65: 1867 - 1878, 1990.
5. Gramm A, Mc Cormick B, Chabner ES, et al.: Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 319 - 325, 2000.
6. Bedwinek J, Brady L, Perez C, et al.: Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast: Analysis of the RTOG breast registry. *Cancer Clin Trials* 3: 11 - 18, 1980.
7. Ghossein NA, Vilcoq J, Stacey P, et al.: Is it necessary to irradiate the breast after conservative surgery for local cancer? *Arch Surg* 122: 913 - 917, 1987.
8. Kantorowitz DA, Poulter CA, Rubin P, et al.: Treatment of breast cancer with segmental mastectomy alone or segmental mastectomy plus radiation. *Radiother. Oncol* 15: 141, 1989.
9. Freeman CR, Belliveau NJ, Kim TH, Boivin JF: Limited surgery with or without radiotherapy for early breast carcinoma. *J Can Assoc Radiol* 32: 125, 1981.
10. Greeming WP, Montgomery AC, Growing NF: Report on pilot study of treatment of breast cancer by quadratic excision with axillary dissection and no other therapy. *J R Soc Med* 71: 261, 1978.
11. Tagart RE: Partial mastectomy for breast cancer. *Br Med J* 2: 1268, 1978.
12. Veronesi V, Salvadori B, Luini A, et al.: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 31A: 1574, 1995.
13. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333, 1456, 1995.
14. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al.: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update, Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88: 1659, 1996.
15. Liljegren G, Holmberg L, Adami G, et al.: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. Five year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 86: 717, 1994.
16. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al.: Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group*.
17. Renton SC, Gazette JC, Ford HT, et al.: The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 22: 17, 1996.
18. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME: The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis. *Cancer* 78: 1035 - 1042, 1996.
19. Fortin A, Larocelle M, Laverie J, Laverie S, Tremblay D: Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 17: 101 - 109, 1999.
20. Rose MA, Henderson C, Gelman R, et al.: Premenopausal breast cancer patients treated with conservative surgery, radiotherapy and adjuvant chemotherapy have a low risk of local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 711 - 717, 1989.
21. Muller A, Von Fournier D, Kaufman M, et al.: Whole breast irradiation and boost irradiation in breast conserving therapy based on morphologic findings. *Breast Dis* 2:121 - 130, 1989.
22. Holland R, Veling HJ, Matrunac M, et al.: Histologic multifocality of Tis, T1 - 2 breast carcinomas: Implications for clinical trials on breast conserving therapy. *Cancer* 56: 979 - 997, 1985.
23. Fletcher GH: Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. *Cancer* 29: 545 - 551, 1972.
24. Timothy AR, Overgaard J, Overgaard M, Wang C: Treatment of early carcinoma of the breast. *Lancet* 2:25 - 26, 1979.
25. Van Limbergen E, Van der Bogaert, Van der Schueren E, Rijnders A: Tumour excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer: analysis of patients and treatment parameters and local control. *Radiotherapy and Oncology*, 8:1 - 9, 1987.
26. Clark RM, Wilkinson RH, Miceli PN, et al.: Breast cancer: Experience with conservation therapy. *Am J Clin Oncol* 10: 461 - 468, 1982.
27. Recht A, Friedman SA, Harris JR: The „boost“ in the treatment of early stage breast cancer: Electrons versus interstitial implant. In: Vaelth JM, Meyer JL eds: *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*, vol.25: The Role of High Energy Electrons in the Treatment of Cancer. Basel, S.Karger, 1991.
28. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, et al.: Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumor with macroscopic diameter of 20 mm or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 53: 1209 - 1213, 1984.
29. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, et al.: Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy. Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 11: 137 - 145, 1985.
30. Haffty BG, Mc Khann C, Beinfeld M, et al.: Breast conservation therapy without axillary dissection. A rational treatment strategy in selected patients. *Arch Surg* 128: 1315 - 1379, 1993.
31. Richter AS, Fraass BA, Yanke B: Treatment techniques in the conservative management of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2: 94 - 106, 1992.
32. Perez CA, Brady LW (eds): *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincot - Raven publishers, Philadelphia, New York, 1998.
33. Sacchini V, Luini A, Agresti R, et al.: The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 59 - 64, 1995.
34. Ray GR, Fish VJ, Marmor JB, et al.: Impact of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in stages I and II carcinoma of the breast treated by biopsy and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 837 - 841, 1984.
35. Rose MA, Olivetto I, Cady B, et al.: Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Long-term cosmetic results. *Arch Surg* 124:155 - 157, 1989.
36. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, et al.: Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 753- 754, 1995.
37. Beadle GE, Come S, Henderson C, et al.: The effect of adjuvant chemotherapy on the cosmetic results after primary radiation treatment for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 2131 - 2137, 1984.
38. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA et al.: The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservative surgery and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conserving surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 661 - 688, 1996.
39. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, et al.: Radiation therapy in operable breast cancer. Results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 533 - 537, 1986.
40. Arrigada R, Le MG, Mouriesse H, et al.: Long term effect of internal mammary chain treatment: Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother. Oncol.* 11: 213-222, 1988.
41. Smith DC, Crawford D, Dykes EH, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. In Jones SE, Salmon SE, eds.: *Adjuvant Therapy of Cancer IV*, pp. 283-289. New York, Grune and Stratton, 1984.
42. Rutquist LE, Cedemark B, Glas V, et al.: Radiotherapy, chemotherapy and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer. A summary of three randomised trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 629-639, 1989.
43. Monyak D, Levitt S.: The changing role of radiation therapy in the treatment of primary breast cancer. *Invest Radiol* 24: 483-489, 1989.
44. Velez-Garcia E, Moore M, Vogel CL, et al.: Postsurgical adjuvant chemotherapy with or without radiation therapy in women with breast cancer and positive axillary nodes: The Southeastern Cancer Study Group (SECSG) experience. In Jones SE, Salmon SE eds.: *Adjuvant Therapy of Cancer IV*, pp.273-282. New York, Grune and Stratton, 1984.
45. Muss H, Cooper R, Ferrer C, et al.: Long-term follow up L-PAM and CMF with and without radiation therapy as adjuvant treatment for stage II breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 3: 117, 1984.

46. Allen H, Brooks R, Jones SE, et al.: Adjuvant treatment for stage II (node positive) breast cancer with Adriamycin - Cyclophosphamide (AC) +- radiotherapy (+RT). In Salmon SE, Jones SE, eds.: Adjuvant Therapy of Cancer III, pp.: 453-462. New York, Grune and Stratton, 1981
47. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, et al.: The 5-year results of a randomised trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. J Clin Oncol 5: 1546-1555, 1987
48. Early breast cancer trialists' collaborative group. Effect of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomised trials. N Engl J Med 333: 1444- 1455, 1995
49. Overgaard M, Hanse PS, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high- risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 337: 949-955, 1997
50. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high- risk postmenopausal breast- cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c Randomised Trial. Lancet 353: 1641-1648, 1999
51. Ragaz J, Jackson S, Le N, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node- positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 337: 956-962, 1997
52. Koscielny S, Tubiana M: The link between local recurrence and distant metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 11-24, 1999
53. Van de Steene J, Soete G, Storme G: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. Radiat Oncol 55: 263-272, 2000
54. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al.: Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer 51: 763-768, 1983
55. Borgen BH, van Tienhoven G, Passchier DH et al.: Primary radiotherapy of breast cancer: Treatment results in locally advanced breast cancer and in operable patients selected by positive apex biopsy. Radiother Oncol 25: 1 - 11 , 1992.
56. Schaake-Koning C, van der Linden EH, Hart G, et al.: Adjuvant chemo- and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: A randomized clinical study Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:1759 - 1763, 1985.
57. Derman DB, Browde S, Kessel IL, et al.: Adjuvant chemotherapy (CMF) for stage III breast cancer: A randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:257 - 261, 1989.
58. De Lena M, Varini M, Zucali R , et al.: Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Results of chemotherapy -radiotherapy versus chemotherapy - surgery. Cancer Clin Trials 4:229 - 236, 1981.
59. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al.: Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 6: 261 - 269, 1988.
60. Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, et al.: Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer: II. 5 -Years results and influence of levamisole. Cancer 60: 936 - 942, 1987.
61. Perez CA, Graham ML, Taylor ME: Management of locally advanced carcinoma of the breast: I. Noninflammatory. Cancer 74: 453 - 465, 1994
62. Bornstein BA, Cheng CW, Rhodes LM et al.: Can simulation measurements be used to - predict the irradiated volume: in the tangential fields in patients treated for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18: 181 - 187, 1990.
63. Host H, Brennhovd IO, Loeb M: Postoperative radiotherapy in breast cancer: Long term results from the Oslo study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 727 - 732, 1986
64. Perez CA, Taylor ME, Halverson K, et al.: Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: A nonrandomized comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 995-1007, 1996
65. Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, et al.: Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:475 - 481, 1987
66. Taylor PJ, Cooper GG, Sarkar TK: Upper limb arterial disease in women treated for breast cancer. Br J Surg 82: 1089 - 1091, 1995
67. Pierce SM ,Recht A ,Lingos TI et al.: Long term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in patients with early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23:915 - 923, 1992.
68. Arrigada R, Le MG, Rochard F, et al.: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow up data. J Clin Oncol 14: 1558 - 1564, 1996.
69. Broet P, De la Rochefordière A, Scholl SM, et al.: Contralateral breast cancer: Annual incidence and risk parameters. J Clin Oncol 13: 1578 - 1583, 1995

informace

5. VYDÁNÍ TNM KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NOVOTVARU - EESKÝ PŘEKLAD

TNM klasifikace zhoubných nádorů je jednou ze základních klasifikací v oboru klinické onkologie. Je založena na hodnocení anatomického rozsahu nádorového onemocnění. Představuje jednotnou, mezinárodně uznávanou oborovou klasifikaci, která je od doby svého vzniku (1942-1953) postupně inovována a doplňována v souladu s rozvojem vývojem medicíny a užitavskými potřebami. Nejnovější 5. vydání TNM klasifikace, publikované v anglickém originále v roce 1997, vychází koncem roku 2000 i v českém překladu. Uživatelé tak dostanou do ruky novou klasifikační příručku, která v praxi nahradí stávající 2. revizi čtvrtého vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů-českou verzi z r. 1994.

Nové vydání TNM klasifikace obsahuje řadu změn, které zohledňují nejnovější poznatky z diagnostiky a léčby nádorových onemocnění. Obsahové změny v klasifikacích jednotlivých nádorových lokalizací jsou v textu nového vydání zřetelně vyznačeny, na změny je upozorněno silnou čarou po levé straně textu. V následujících odstavcích proto upozorňujeme pouze na změny a úpravy zásadnějšího rázu.

Nově je revidována klasifikace karcinomů nosohltanu s přihlédnutím k požadavkům radioterapeutů. U klasifikace testikulárních nádorů se při rozdělení do stadií přihlíží

i k hladinám serových nádorových markerů. Nově je zařazena klasifikace nádorů trofoblastu, která vedle anatomických parametrů přihlíží rovněž k parametrům neanatomickým (nádorové markery, doba trvání nemoci). Nově je zavedena klasifikace nádorů vejcovodu. Důležité změny jsou provedeny u klasifikace nádorů prostaty, močového měchýře a ledviny. V nově předkládaném vydání TNM klasifikace bylo naopak upuštěno od klasifikace nádorů mozku (poněvadž se ukazuje prognosticky menší význam velikosti primárního ložiska proti jiným charakteristikám), a byla vyřazena rovněž TNM klasifikace nádorů dětského věku pro značnou nejednotnost při používání klasifikací v dětské onkologii.

Páté vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů vydává v českém překladu Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR za podpory ministerstva zdravotnictví ČR a České onkologické společnosti. Její plné zavedení se předpokládá od 1.1.2001. Distribuce bude zajištěna prostřednictvím pracovišť Národního onkologického registru a bude díky finanční úhradě MZ ČR bezplatná.

Věříme, že nové vydávaná klasifikační příručka se stane cenným pomocníkem pro klinickou praxi a přispěje k zajištění kvalitních, uspořádaných a dostupných informací, využitelných pro onkologickou péči i pro přehledové zpracování dat.

MUDr. F.Beška, CSc., Národní onkologický registr
MUDr. J.Novák, MOU Brno

MĚNÍCÍ SE POHLED NA KONZERVATIVNÍ A INVAZIVNÍ LÉČEBNÝ PŘÍSTUP U NEUROBLASTOMU PRORŮSTAJÍCÍHO DO PÁTEŘNÍHO KANÁLU – ZKUŠENOSTI KLINIKY DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL V OBDOBÍ LET 1989–1998

THE CHANGING APPROACH TO CONSERVATIVE AND INVASIVE TREATMENT OF NEUROBLASTOMA WITH INTRASPINAL EXTENSION – EXPERIENCE OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC ONCOLOGY IN PRAGUE

STAOKOVA J., KAVAN P., ŠMELHAUS V., GAJDOŠ P., KOUTECKÝ J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL A 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UK V PRAZE

Souhrn: Východisko: Neuroblastom prorůstající do páteřního kanálu v době diagnózy prokazujeme zhruba u 10% pacientů. Jejich prognóza je dobrá. Laminektomie s operativním zmenšením intraspinní porce tumoru byla standardním iniciálním léčebným přístupem, ale vedla často k rozvoji páteřních deformit. Publikované údaje ze zahraničních pracovišť svědčí o úspěšnosti neinvazivní dekomprese páteřního kanálu chemoterapií. Tyto zkušenosti se staly východiskem změny léčebné strategie s důrazem na konzervativní přístup. Typ studie: Retrospektivní analýza léčby a poléčebných následků 158 pacientů s neuroblastomem léčených na Klinice dětské onkologie FNM v letech 1989–1998. Metody a výsledky: Intraspinní extenzi neuroblastomu jsme diagnostikovali u 20 ze 158 dětí. Neurochirurgická dekomprese páteřního kanálu byla paušálním výkonem, ale bezprostřední zlepšení klinického stavu nastalo jen u 3 ze 12 symptomatických nemocných, u dvou dětí se pooperačně nález zhoršil. U ostatních jsme změnu nezaregistrovali. Výraznější ústup neurologických příznaků jsme zaznamenali při cytostatické léčbě. Dlouhodobé přežití pacientů s intraspinním postižením je signifikantně lepší ve srovnání s celou hodnocenou skupinou dětí s neuroblastomem (75% vs 47%). Při předpokládaném kurativním účinku onkologické léčby musíme brát více v úvahu pozdní léčebné následky. Většina dlouhodobě sledovaných dětí po laminektomii (-notomii) má spinální deformity charakteru skoliózy (76%). Závěr: Konzervativní dekomprese páteřního kanálu chemoterapií je u intraspinně se propagujícího neuroblastomu bez symptomatologie akutní léze míšní rovnocennou a z dlouhodobého hlediska vhodnější alternativou neurochirurgického výkonu.

Klíčová slova: neuroblastom, komprese míšní, laminektomie, skolióza

Abstract: Background: There are about 10% of all newly diagnosed neuroblastoma patients with intraspinal tumor extension. Long-term event free survival (EFS) of these children is good. Neurosurgical decompression has been used as a standard therapeutical approach but is often connected with development of late spinal deformity. The published data give evidence for the possibility of decompression of spinal canal by chemotherapy and lead us to more conservative approach. Type of study: Retrospective analysis of treatment strategy and late effects in 158 neuroblastoma patients treated in the Department of Pediatric Oncology in Prague from 1989 till 1998. Methods and results: 20 out of 158 neuroblastoma patients were diagnosed with intraspinal tumor extension. Laminectomy was the inclusive treatment method with immediate mild clinical effect only in 3 from 12 symptomatic patients. The worsening of neurological impairment occurred in two children. There was no improvement in the others. The improvement of neurological status was more connected with tumor regression due to chemotherapy. The long-term EFS of these children with intraspinal extension is significantly better in comparison to the entire group of neuroblastoma patients (75% vs 47%). Regarding to the premise of curative oncological approach, treatment related late effects should be taken into the account. 76% patients developed long term scoliosis after laminectomy. Summary: The conservative decompression of spinal canal in dumbbell neuroblastoma without signs of rapid worsening of neurological impairment is the equivalent approach to the neurosurgical operation more suitable in term of late effects.

Keywords: neuroblastoma, spinal cord compression, laminectomy, scoliosis

Úvod

Neuroblastom je embryonálním neurogenním nádorem. Ve spektru zhoubných nádorů dětí ve věku do 15 let má 8% podíl. Biologicky je velmi variabilní. Na jedné straně může spontánně regredovat či vyzářt v diferencovanější nebo benigní typy. Na druhé straně bývá mimořádně agresivní. Nejčastější lokalizací je retroperitoneum. Asi desetina neuroblastomů, lokalizovaná zejména v mediastinu, prorůstá do páteřního kanálu. Paradoxně mají řadu příznivých prognostických znaků: klinicko-patologických (nižší věk pacienta v době stanovení diagnózy, mediastinální lokalizace, lokoregionální šíření s méně častým vzdáleným rozsevem), biochemických (LDH, ferritin, NSE) a cytogenetických (aneuploidie DNA, nepřítomnost amplifikace genu MYCN). Vzhledem k výše uváděným prognosticky příznivým faktorům dávajícím dobrý předpoklad vyléčení se důležitým hlediskem při volbě léčebného přístupu

stávají poléčebné následky. Negativní zkušenosti s rozvojem poruch stability osového skeletu po laminektomii a naopak prokázaný efekt chemoterapie na intraspinně lokalizovaný neuroblastom vyvolávají otázky optimalizace léčby. Práce francouzských a severoamerických dětských onkologů nás přiměly opustit absolutní indikaci primární laminektomie a zařadit konzervativní přístup-dekompresi páteřního kanálu chemoterapií.

Cíl práce

Retrospektivní analýza léčebných výsledků a poléčebných následků u dětí léčených na klinice dětské onkologie v letech 1989 až 1998 s epidurálně se propagujícím neuroblastomem, které iniciálně podstoupily neurochirurgický výkon. Srovnání jejich dlouhodobého přežití s celou skupinou pacientů s neuroblastomem léčených na klinice ve stejné době.

Pacienty a metody

Charakteristika souboru pacientů: Od ledna 1989 do prosince 1998 jsme přijali na kliniku 158 nemocných neuroblastomem. U 20 z nich (13 %) jsme prokázali propagaci do páteřního kanálu skrze foramina intervertebralia a to 12x v oblasti zadního mediastina (60 %), 4x v úseku torakolumbálním (20 %). Retroperitoneální nádor intraspinálně se šířící byl u zbývajících čtyř pacientů (20 %). Neuroblastom měl lokoregionální charakter u 15 jedinců (75 %), u pěti (25 %) bylo onemocnění generalizované. Jejich průměrný věk byl 3,3 roku (min. 10 dnů, max. 16,3 let, median 1,6 roku). U 70 (51 %) nemocných dětí bez známek extenze do páteřního kanálu bylo v době stanovení diagnózy onemocnění generalizované. Jejich věkový průměr byl 2,8 roku (5 dnů - 17,1 roku, median 1,7 roku). Rozložení podle pohlaví bylo v obou skupinách rovnoměrné (8 dívek : 12 chlapců, resp. 64 : 74). Median sledování obou skupin je téměř totožný - 4,6 a 4,7 roku. Mezi oběma skupinami jsme tedy nezaznamenali významný rozdíl ve věku, pohlaví ani v histopatologickém charakteru neuroblastomu, ale výhradně v mediastinální lokalizaci primárního nádoru (60 % : 12 %) a v klinické stadiu (75 % : 49 % lokalizovaných).

Použité diagnostické metody: U dětí s podezřením na neuroblastom jsme diagnózu určili buď cytologickým vyšetřením punktátu kostní dřeně (KD), nebo biopsií vyšetřením odebraného vzorku nádorové tkáně. Biochemické vyšetření spočívalo ve stanovení hladin derivátů katecholaminů v moči po příslušné dietě, vyšetření hladin LDH, ferritinu a NSE v séru. Od roku 1994 jsme rutinně vyšetřovali obsah DNA v neuroblastomové buňce, počet kopií MYCN a delecí krátkého raménka chromozomu 1. Iničiální rozsah primárního nádoru a klinické stadium onemocnění jsme hodnotili zobrazovacími (rtg, UZ, CT, MRI) a radioizotopovými metodami (scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc medronátu a ^{131}I nebo ^{123}I MIBG).

Léčebná strategie: Při generalizaci onemocnění s intraspinální lokalizací jsme indikovali laminektomii a následně systémovou chemoterapii. U neuroblastomů bez vzdálených metastáz byl primární nádor odstraněn buď v jedné době s porcí v páteřním kanálu, nebo rozloženě, po stabilizaci stavu nemocného po laminektomii. Případné reziduum primárního nádoru po operaci a systémové chemoterapii jsme u pacientů starších jednoho roku léčili lokálním ozářením dávkou 15-30 Gy.

Léčebnou odpověď jsme posuzovali podle mezinárodních kritérií (INRC) stupnicí: komplexní remise (CR), velmi dobrá parciální remise (VGPR), parciální remise (PR), progresse onemocnění (DP). Neurologický deficit jsme klasifikovali jako paraplegii (úplná ztráta hybnosti), paraparesu (omezení hybnosti) a přítomnost pyramidových příznaků (hyperreflexie DK). Z hlediska pozdních následků onemocnění jsme jej posuzovali jako vážný při perzistující imobilitě pacienta, jako lehký jestliže neomezoval významně kvalitu jeho života. Za vážný ortopedický poléčebný následek jsme považovali stav vyžadující chirurgickou stabilizaci osového skeletu, za lehký skoliózu bez potřeby ortopedické korekce.

Výsledky

Neurologický nález: Ze dvaceti dětí s intraspinálně se propagujícím neuroblastomem mělo 14 (70 %) neurologické příznaky, šest (30 %) bylo asymptomatických. Dva pacienti byli paraplegičti, čtyři měli chabou paraparézu, čtyři spastickou, dva Hornerův syndrom, jeden pyramidové příznaky a zbývajících parézu jedné dolní končetiny. Anamnesticky trvala neurologická symptomatologie 0-24 měsíců s medianem 6 týdnů.

Neurochirurgický a chirurgický výkon: Neurochirurgický výkon jsme indikovali u 95 % léčených nemocných (16x laminektomie, 2x laminotomie), tzn. kromě jednoho u všech jako léčbu první volby. Ani u jednoho nebyla laminektomie urgentní pro akutně nastupující příznaky transverzální míšní léze. „Second look“ laminektomie (-tomie)

pro reziduální nádor nebo recidivu v páteřním kanále nebyla nutná. Primární nádor byl operabilní vždy, nikdy nebylo potřeba omezit chirurgický výkon na biopsií excizi. Velké reziduum (tj. až 90 % nádoru) zůstalo u šesti pacientů, deseti dětem bylo možné odstranit nádor makroskopicky úplně (tj. radikálně nebo s pouhým mikroskopickým reziduem). Pooperační komplikace vznikla jen jednou - pancreatitis. Peroperační nebyly žádné.

Chemo(radio)terapie: Osmnáct ze 20 pacientů jsme léčili kombinovanou chemoterapií, která u 12 z nich byla, vzhledem k rozsahu choroby a nepříznivým prognostickým faktorům, intenzivní, tj. se začleněním cisplatiny. Dvoj- nebo trojkombinaci cytostatik (vinkristin, cyklofosamid, ev. adriamycin) jsme podali šesti pacientům. Dvě děti jsme pooperačně neléčili vůbec. Jedním byl paraplegický novorozenec s kongenitálním neuroblastomem, u druhého s mediastinálním ganglioneuroblastomem 2. klinického stadia, po operaci jen dispenzárně sledovaného, vznikla do jednoho roku recidiva v místě původního postižení. Lokální radioterapii na oblast rezidua primárního nádoru jsme užili šestkrát v průměrné dávce 24 Gy (15-30 Gy). Pět dětí bylo starších roku, šesté byl devítiměsíční kojenec s objemným reziduálním ložiskem. Chemoterapie 18 léčených pacientů byla komplikována převážně hematologickou toxicitou, u režimu s cisplatinou 3. až 4. stupně podle klasifikace CCG. Dále jsme se setkávali s projevy gastrointestinální toxicity (mukozitida, průjem) stupně I-II. Čtyři děti jsme indikovali k autologní transplantaci kostní dřeně, jedno zemřelo krvácením do zažívacího traktu.

Léčebné výsledky: Ze souboru 20 neuroblastomem nemocných dětí epidurálně se šířícím 16 dosáhlo kompletní remise a zůstává v ní (event free survival - EFS 75 %). Dvě zemřely relapsem a následnou progresí onemocnění, jedno poléčebnými komplikacemi. Nová aktivita u dvou zmíněných dětí nastala v místě primárního tumoru, bez známek postižení v páteřním kanálu, ačkoliv exstirpace nitropáteří částí nebyla iničiálně mikroskopicky radikální.

Ze skupiny 138 pacientů s neuroblastomem bez intraspinální propagace remise dosáhlo a žije 66 nemocných (EFS 47 %), zemřelo 72 (53 %) pacientů, z nichž 62 generalizací onemocnění, 8 komplikacemi chemoterapie, 2 perioperačními komplikacemi.

Neurologické a ortopedické následky: Laminektomii jsme indikovali u 18 pacientů, z nichž dvanáct mělo ložiskový neurologický nález. Po dekompresi se stav tří dětí zlepšil ve smyslu zvýšení svalové síly, u sedmi byl bezprostřední pooperační stav stacionární, u dvou se zhoršil. Obě tyto děti byly v době stanovení diagnózy mladší roku - novorozenec, u kterého progredovala paréza dolní končetiny, a kojenec s rozvojem paraplegie po laminektomii. U úspěšně léčených 12 symptomatických pacientů po iničiální laminektomii ustupoval ložiskový neurologický nález postupně v průběhu chemoterapie a intenzivní rehabilitace. Závažný neurologický deficit přetrvává u 20 % symptomatických pacientů, lehký u 40 % a 20 % z nich je v pořádku. Ortopedické následky laminektomie můžeme posuzovat jen u 14 dlouhodobě sledovaných dětí, tři záhy po operaci exitovaly a jedno je po operaci příliš krátkou dobu. Osm z těchto dětí má těžkou skoliózu (57 %), tři lehkou a tři žádnou.

Diskuse

Pacienti s neuroblastomem prorůstajícím do epidurálního prostoru, léčení v posledních deseti letech na naší klinice, představují 13 % všech s tímto nádorem ošetřovaných. Tento údaj koreluje s literárně uváděnými čísly (10-15 %).^{1-7,13} Námi zaznamenané výsledky potvrzují data o predominanci mediastinální lokalizace u intraspinálně se šířících neuroblastomů^{1,8-10,13} a jejich obecně nižší tendenci ke generalizaci. Literárně uváděný nižší věk u této podskupiny nemocných jsme v námi sledované skupině nemocných nepotvrdili. Na základě námi i zahraničními centry dosažených léčebných výsledků, a s přihlédnutím k přetrvávajícím poruchám

Klinická stadia neuroblastomu INSS

- I: Nádor je lokalizovaný na výchozí orgán nebo strukturu, makroskopicky je kompletně odstraněn, nezůstává žádné mikroskopické, nebo makroskopické reziduum. Lymfatické uzliny ipsilaterální a kontralaterální jsou histologicky negativní.
- II A: Unilaterální nádor makroskopicky neradikálně odstraněn, lymfatické uzliny ipsilaterální a kontralaterální jsou histologicky negativní.
- II B: Unilaterální nádor makroskopicky radikálně nebo neradikálně odstraněn, lymfatické uzliny ipsilaterální jsou histologicky pozitivní, kontralaterální jsou negativní.
- III: Unilaterální nádor s histologicky pozitivními kontralaterální lymfatickými uzlinami.
Unilaterální nádor, který přesahuje přes střední čáru s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních lymfatických uzlin. Nádor středočárový.
- IV: Diseminace nádoru do vzdálených lymfatických uzlin, kostí, kostní dřevě, jater nebo jiných orgánů (s výjimkou definovanou pro stadium IV.S).
- IV S: Primární nádor odpovídající I. nebo II. klinickému stadiu, ale jsou přítomny metastázy v kostní dřevě do 10% (nad 10% kl.st. 4), játrech, kůži, pouze u dětí mladších 1 roku.

Charakteristika souboru pacientů z hlediska rozsahu onemocnění a léčebného postupu

pct	Věk (měs.)	primární tumor	meta	st	operace PT (radikalita)	chemoterapie	radioterapie (lokalizace)	relaps	klin. stav
1	0	retrop.	0	3	0	0	lokál. progresse	exitus (DP)	
2	0	retrop.	0	2	kompletní	VCR+CYC	0	0	CR
3	3	retrop.	0	3	neradikální	OPEC 3 x/CCG 3x	ANO	0	CR
4	6	mediastinum	0	3	neradikální	CYC+ADR 5x	0	0	CR
5	7	mediastinum	0	2	neradikální	VCR+CYC+ADR	0	0	CR
6	8	mediastinum	0	3	kompletní	VCR+CYC+ADR	0	0	CR
7	14	torakolumb.	0	2	kompletní	OPEC 6x	ANO	0	CR
8	15	retrop.	0	2	kompletní	OPEC 4x	0	0	CR
9	16	torakolumb.	KD, skelet	4	0	CCG 3891+ AHSCT+ IL-2	ANO	0	CR
10	19	mediastinum	0	3	kompletní	OPEC 6x	0	0	CR
11	20	mediastinum	0	3	kompletní	OPEC 10x	0	0	CR
12	21	retrop.	0	3	kompletní	VCR+CYC+ADR	ANO	0	CR
13	23	mediastinum	0	2	kompletní	0/ N6	0/ANO	lokoregionální	CR
14	38	mediastinum	0	2	neradikální	OPEC 4x	0	0	CR
15	53	retrop.	KD, skelet	4	neradikální	CCG 3891+AHSCT	0	lokální	exitus (DP)
16	63	mediastinum	Uzlina	4	0	CCG 3891+AHSCT	ANO	0	CR
17	66	mediastinum	0	2	kompletní	OPEC 4x	0	0	CR
18	77	torakolumb.	KD, skelet	4	neradikální	CCG 3891+AHSCT	ANO	0	exitus (TRM)
19	152	mediastinum	KD, skelet	4	kompletní	VCR+CYC+ADR 5x/OJEC 4x	0	KD, skelet	exitus (DP)
20	200	mediastinum	0	2	0	OPEC 10x	0	0	CR

Poznámky:

kompletní = mikroskopicky radikální nebo neradikální

neradikální = 1-90 % residua

DP= disease progression

TRM = treatment related mortality

CR = complete response

KD: kostní dřevě

CCG 3891:CDDP+ADR+CYC+VP-16

OPEC: CDDP+ADR+CYC+VCR

AHSCT: autologní transplantace

hematopoetických kmenových buněk

neurologickým (zhoršení u 17 %) a ortopedickým (57 % těžkých a 21,5 % mírných deformit páteře) po dekompresivní operaci na straně jedné a efektivitě chemoterapie na straně druhé, vnučuje se otázka vhodné indikace operace. Je neodkladná operace u pacientů s neuroblastomem, propagujícím se do páteřního kanálu bez akutně se rozvíjející neurologické symptomatologie, nezbytná? Může chemoterapie operaci plně nahradit nebo být léčbou druhého sledu reziduálních nádorů? Naše odpověď nemůže být zatím jednoznačná. Nicméně konstatujeme, že neurologická symptomatologie se u našich pacientů bezprostředně po operaci výrazně nelepšila, úprava nastávala pozvolna v průběhu následující chemoterapie a intenzivní rehabilitace. Rychlé zlepšení ovšem při délce anamnesticky zjištěných neurologických poruch (0-24 měsíců, median 1 1/2 měsíce) pravděpodobně nešlo očekávat. Vážná instabilita páteře jako pozdní léčebný následek provází zejména operace provedené v úseku hrudních a krčních obratlů, zvláště u malých dětí (kojenců).

V retrospektivní studii francouzských autorů z Institutu Gustave Roussy v Paříži se prezentují výsledky a pozdní léčebné následky u 25 pacientů s intraspinálně prorůstajícím neuroblastomem léčených v letech 1982-1987 ¹⁰ (celkově v uvedeném období přijali 282 dětí s neuroblastomem. Ze 174 nemocných s metastatickým postižením se nádor u 14 z nich (tj. 8 %) propagoval intraspinálně. Lokoregionální tumor (108 pacientů) byl spojen s prorůstáním do páteřního kanálu častěji

(25 pacientů, tj. 23 %). Z 25 dětí s epidurálním neuroblastomem bylo 18 (72 %) v době stanovení diagnózy mladších jednoho roku, 18 (72 %) mělo neuroblastom, 7 (28 %) ganglioneuroblastom. Patnáct nemocných (60 %) se k lékaři dostavilo na podkladě rozvíjející se neurologické symptomatologie. U deseti bylo onemocnění asymptomatické. Čtrnáct dětí podstoupilo iniciálně laminektomii, z nich 12 vykazovalo neurologickou symptomatologii, která se po dekompresi zlepšila u osmi. U dvou zůstal nálezh stacionární, u dvou se zhoršil. Tříkrát indikovali laminektomii jako second look operaci. Jedenáct pacientů dostávalo iniciální chemoterapii, která navodila u osmi z nich (73 %) více než 50% ústup nádoru (tj. PR) ověřený zobrazovacími metodami. Děti do 1 roku života dostávaly cyklofosamid a vinkristin, starší navíc adriamycin. Léčebné komplikace: u dvou dětí (8 %) se rozvinula intersticiální pneumonitida (jednou fatální), u tří lehká kardiomyopatie (12%). EFS u této skupiny pacientů bylo 88 % (median sledování 58 měsíců). Vážný neurologický deficit přetrvával u 8 (36 %), střední u 5 (22 %) z 22 dlouhodobě sledovaných nemocných, poruchy stability osového skeletu mělo pět ze 14 laminektomovaných (36 %).

Na uvedené výsledky navázala prospektivní francouzská studie ve které se uplatňuje konzervativní postup, tj. „dekomprese chemoterapií“, u dětí bez známek akutního rozvoje neurologických příznaků¹³. V období necelých pěti let ošetřovali ve 34 centrech

Kritéria léčebné odpovědi

Kompletní remise (CR): bez známek onemocnění, katecholaminy po dietě norm.

Velmi dobrá parciální remise (VGPR): regrese prim. tumoru (PT) 90%, bez známek metastatického postižení, katecholaminy po dietě norm., reziduální nálezy při scintigrafii skeletu mohou perzistovat

Parciální remise (PR): 50% regrese prim. tumoru (PT) a všech měřitelných metastatických ložisek, >50% regrese pozitivních změn při scintigrafii skeletu

Smišená odpověď (MR): žádná nová ložiska onemocnění, >50% regrese měřitelných ložisek a <50% regrese ostatních (např. kostních), <25% zvětšení některého z ložisek

Žádná odpověď (NR): žádná nová ložiska onemocnění, <50% regrese měřitelných ložisek a <25% zvětšení některého z ložisek

Progrese onemocnění (DP): nové ložisko onemocnění, >25% zvětšení některého z ložisek, pozitivita původně negativní kostní dřevě

Charakteristika souboru pacientů z hlediska neurochirurgického výkonu: rozsahu, klinického efektu, následků

pct	věk (měs.)	pohlaví	anamnesa (měs.)	st.	rozsah operace	neurolog. nález před NCH	neurolog. nález po NCH	neurolog. nález po komplexní the	ortop. a jiné násl. min. 1 rok po the	dobu f/u*
1	0	ž	0	3	0	paraplegie	nebyla operace	exitus	exitus	3 měs.
2	0	m	0	2	L3-4	lehká paréza PDK	paréza PDK	zlepšena paréza PDK	kyfaskolióza	53 měs.
3	3	m	0,5	3	Th10-L3	normální	normální	normální	normální	23 měs.
4	6	m	0,5	3	C5-Th4	spastická paraparéza	paraplegie	chabá paraparéza	v léčbě	5 měs.
5	7	ž	?	2	Th 6-10	spastická paraparéza	spastická paraparéza	zlepšena spast. paraparéza	skolióza	ztráta ze sled.
6	8	ž	6	3	Th 1-9 paraparéza	chabá paraparéza	chabá paraparézy	residua restrikt.porucha plic	kyfaskolióza, těžká	105 měs.
7	14	m	2	2	Th 9-L3	paraplegie	paraplegie	mírná paraparéza	kyfaskolióza, lordóza	57 měs.
8	15	m	0	2	L3-5	normální	normální	normální	normální	18 měs.
9	16	ž	5	4	Th11-L3	chabá paraparéza	chabá paraparéza	normální	mírná skolióza	38 měs.
10	19	ž	13	3	Th 4-7	chabá paraparéza	chabá paraparéza	chabá paraparéza	kyfaskolióza	62 měs.
11	20	m	1,5	3	Th 3-10	normální	normální	normální	kyfaskolióza	60 měs.
12	21	m	2,5	3	L 1-4	chabá paraparéza	zvýšení sval. síly	zvýšení sval. síly	skolióza	87 měs.
13	23	m	24	2	Th 1-	Hornerův syn	Hornerův syn.	Hornerův syn.	normální	34 měs.
14	38	m	1,5	2	Th 3-7	spastická paraparéza	zvýšení sval. síly	normální	minimál. skolióza	42 měs.
15	53	m	1	4	L 2-3	normální	normální	normální	exitus	19 měs.
16	63	ž	4	4	0	Hornerův syn.	nebyla operace	normální	normální	29 měs.
17	66	ž	0,5	2	Th 4-7	normální	normální	normální	kyfaskolióza	54 měs.
18	77	m	8	4	Th 2-9	pyramidové příznaky	zvýšení sval. síly	zvýšení svalov síly	exitus	8 měs.
19	152	ž	?	4	??	normální	normální	normální	exitus	39 měs.
20	200	m	0,5	2	Th 10-12	spastická paraparéza	spastická paraparéza	residua spastické paraparézy	skolióza	111 měs.
Σ		8ž/12m								

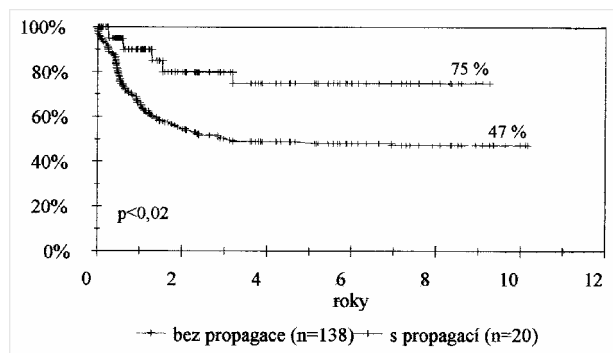
Poznámky: f/u (follow-up): doba sledování

?: údaje o rozsahu operace nejsou dostupné

315 pacientů s neuroblastomem, z nichž 42 (13%) mělo propagaci do páteřního kanálu. Neurologicky postižených bylo 27 (64%), 11 z nich paraplegií. S cílem objektivizovat účinnost dekomprese chemoterapií jako léčby první linie a ušetřit nemocné pooperačních následků, léčili 32 dětí iniciálně cytostatiky. Devatenáct z nich mělo v době stanovení diagnózy ložiskový neurologický nález. Kompletního ústupu neurologických příznaků dosáhli u 12, částečného u tří (celkem 79%) a žádného u čtyř takto léčených dětí. Jedno z posléze zmíněných museli operovat pro horšící se příznaky míšní komprese. Sumárně bylo možné hodnotit odpověď na chemoterapii u 31 ze 32 léčených dětí. Jeden pacient zemřel následkem komplikací cytostatické léčby. Při použití systémové chemoterapie (karboplatina, etoposid, cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin) nastala více než 50% regrese nádoru v páteřním kanálu u 58% nemocných, u 79% se neurologické postižení zlepšilo. Second look laminotomie nebo laminektomie indikovali u osmi nemocných - sedmkrát pro reziduální nádor (po chemoterapii), jednou pro horšící se nález v průběhu chemoterapie. U sedmi pacientů (šest z nich mělo neurologickou symptomatologii) byla primární léčbou chirurgická dekomprese. Operace zcela upravila neurologické změny u pěti z nich (83%), u jednoho z nich zůstal nález stacionární. Samotný výkon operace mimo páteř dostatočoval u zbývajících tří nemocných. Ozařování byli na oblast reziduálního nádoru jen dvě děti starší jednoho roku. Celkové léčebné výsledky byly velmi

dobré - 97% OS a 90% EFS v průběhu tří let sledování. Chemoterapii u 68% pacientů doprovázely hematologické komplikace 3.-4. stupně. Jeden novorozenec následkem hematologické a orgánově toxické léčby zemřel. Neurologické poruchy přetrvávaly u šesti pacientů z 26, kteří měli při stanovení diagnózy neurologickou symptomatologii (23%). Čtyři z nich byli novorozenci s kongenitálním neuroblastomem, pět bylo léčeno iniciálně systémovou chemoterapií. U jednoho ze sedmi

EFS pacientů s neuroblastomem podle propagace do páteřního kanálu (n=158)
(medián sledování 4,6 roku)



nemocných po laminektomii v cervikální oblasti se rozvinula těžká, u dalších tři mírná kyfoslózia.

Další zkušenosti s chemoterapií jako léčby první volby u dětí s intraspinálně se šířícím neuroblastomem publikovali Hayes^{8,9} (u 9 pacientů z 11 byl efekt kombinace cyklofosfamid - adriamycin zřejmý) a De Bernardi¹¹ (částečný ústup neurologických příznaků pozoroval u 15 pacientů z 23). Reparace poškození při dlouhotrvajících známkách míšní komprese, právě tak jako u kongenitálních neuroblastomů, je spíše výjimkou. Úspěšnost obou variant dekomprese, invazivní i konzervativní, je malá. Pozdní ortopedické následky laminektomie jsou poměrně časté, a to zejména po operaci v krčním a hrudním úseku páteře a u nejmenších dětí. Vliv věku nemocných a lokalizace laminektomie na vznik deformit páteře dokládají i výsledky studie zahrnující děti i dospělé pacienty s maligním tumorem (ne výhradně neuroblastomem) propagujícím se do páteřního kanálu¹⁴: do 15 let věku je zaznamenali u 12 ze 26 nemocných (tj. 46 %), u starších

pacientů je u 2 ze 32 (tj. 6 %). Poruchy osového skeletu se rozvinuly u všech nemocných operovaných v krčním úseku páteře, u 36 % s neurochirurg. výkonem v oblasti hrudních obratlů a u žádného pacienta s laminektomií v bederní oblasti. Hartman se spol. udávají vznik těžkých deformit páteře u pěti z 22 dlouhodobě sledovaných nemocných po laminektomii (23 %). Robertson¹² uvádí 55 % pozdních kyfóz (u 30 pacientů z 54). Po osteoplastické laminotomii jsou následky menší.

Závěr

U dětí s neuroblastomem, který prorůstá do páteřního kanálu, je chirurgická dekomprese absolutní indikací vždy při akutním rozvoji neurologických ložiskových příznaků (tj. v průběhu 24-72 hodin). Konzervativní postup je třeba zvážit u ostatních nemocných, zejména u kojenců a při lokalizaci nádoru v krčním a hrudním úseku páteře. Smyslem a cílem „dekomprese chemoterapií“, je zabránit vzniku zejména těžkých pooperačních deformit.

Literatura

1. Lepintre J, Schweisguth O, Labrune M, Lemerle J. Les neuroblastomes en sablier. Etude de 22 cas. Arch Fr Pediatr 1969 26: 829-47
2. Traggis DG, Filler RM, Druckman H, Jaffe N, Cassady JR. Prognosis for children with neuroblastoma presenting with paralysis. J Pediatr Surg 1977 12: 419-25
3. King D, Goodman J, Hawk T, Boles ET, Sayers MP. Dumbbell neuroblastoma in children. Arch Surg 1975 110: 888-91
4. Massad M, Haddad F, Slim M, Saba M, Nassar S, Abila A, et al. Spinal cord compression in neuroblastoma. Surg Neurol 1985 23: 567-72
5. Punt J, Pritchard J, Pincott JR, Till K. Neuroblastoma: a review of 21 cases presenting with intra-spinal extension. Cancer 1980 45: 3095-101
6. Holgerson LO, Santulli TV, Schullinger JN, Berdon WE. Neuroblastoma with intraspinal extension. J Pediatr Surg 1983 18: 406-11
7. Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C, Sainte-Rose C, Passagia JG, Lemerle J. Neuroblastoma en sabliers. Expérience de l'Institut Gustave Roussy sur 38 cas traités de 1982 à 1987. Arch Fr Pediatr 1991 48: 529-33
8. Hayes FA, Thompson EI, Huizdala E, O'Connor D, Green AA. Chemotherapy as an alternative to laminectomy and radiation in the management of epidural tumor. J Pediatr 1984 104: 221-4
9. Hayes FA, O'Connor DM, Green AA. Chemotherapeutic management of epidural neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1989 17: 6-8
10. Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C, Sainte-Rose C, Passagia JG, Lemoine G, Lemerle J. Localized dumbbell neuroblastoma: a study of 25 cases treated between 1982 and 1987 using the same protocol. Med Pediatr Oncol 1993 21: 249-53
11. De Bernardi B, Pianca C, Mancini A, Casale F, De Laurentis C, Bagnulo S. Spinal cord compression in neuroblastoma at diagnosis. Treatment and outcome with 70 patients. Proceedings of the International Society of Pediatric Oncology 26 th Annual Meeting, Paris, 1994. (Abstract 14). Med Pediatr Oncol 1994 23: 173
12. Robertson W, Schnauffer B, Drummond D, Brockmeyer T, D'Angio G. Prevention of kyphosis in the management of intrathoracic neuroblastoma with intra-spinal protrusion. Proceedings of the International Society of Pediatric Oncology 21 st Annual Meeting, Prague, 1989. (Abstract 53). Med Pediatr Oncol 1989 17: 291
13. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, Frappaz D, Gigaud M, Passagia JG, Hartmann O. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. Cancer 1996 78: 311-19
14. Yasuoka S, Peterson HA, MacCarty CS. Incidence of spinal column deformity after multilevel laminectomy in children and adults. J Neurosurg 1982 57: 441-5
15. Shimada Y, Kozo S, Abe E, Suzuki T, Ishihara Y. Congenital dumbbell neuroblastoma. Spine 1995 20: 1295-1300
16. Traggis D, Filler RM, Druckman H, Jaffe N, Cassady JR. Prognosis for children with neuroblastoma presenting with paralysis. J Pediatr Surg 1977 12: 419-25
17. Filler RM, Traggis D, Jaffe N, Vawter G. Favourable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. J Pediatr Surg 1972 7: 136-143
18. Gale GB, O'Connor DM, Chu JY, Tantana S, Weber TR. Successful chemotherapeutic decompression of epidural malignant germ cell tumor. Med Pediatr Oncol 1986 14: 97-99
19. Sanderson IR, Pritchard J, Marsh HT. Chemotherapy as the initial treatment of spinal cord compression due to disseminated neuroblastoma. J Neurosurg 1989 70: 688-90

MELANOMOVÉ FRAGMENTY A JEJICH KRATKODOBA KULTIVACE JAKO NASTROJ PRO SLEDOVÁNÍ ODEZVY NA CYTOTOXICKÉ LÁTKY S ROZDILNÝM MECHANISMEM ÚČINKU

SHORT-TERM CULTIVATION OF MELANOMA FRAGMENTS AS A TOOL FOR TESTING THEIR RESPONSE TO CYTOTOXIC COMPOUNDS WITH DIFFERENT MODES OF ACTION

ULDRÍJAN S.¹, NENUTIL R.², FAIT V.³, KOTALA V.¹, REJTHAR A.⁴, VOJTIŠEK B.^{1*}

¹ ODDÍLENÍ BUNĚNÉ A MOLEKULÁRNÍ ONKOLOGIE, MASARYKOV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ŽLUTÝ KOPEC 7, 656 53 BRNO

² ODDÍLENÍ PATOLOGIE, FN-BRNO, PRACOVÍŠTI PORODNICE, OBILNÍ TRH 11, 656 17 BRNO

³ ODDÍLENÍ CHIRURGIE, MASARYKOV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ŽLUTÝ KOPEC 7, 656 53 BRNO

⁴ BIOPTICKÁ STANICE, FN-BRNO, PRACOVÍŠTI BOHUNICE, JIHLAVSKA 20, 639 00 BRNO

Souhrn: Úvod: Antionkogen p53 je transkripční faktor jehož aktivita je vyžadována pro regulaci buněčné odpovědi na stres a poškození DNA. U většiny sporadických lidských nádorů je protein p53 inaktivován bodovými mutacemi, čímž dochází k narušení jeho schopnosti zastavit buněčný cyklus nebo navodit apoptózu v závislosti na vyvolaném poškození DNA. Existuje skupina nádorů exprimujících nemutovanou formu proteinu p53, které však přesto nejsou schopny zastavení buněčného cyklu ani navození apoptózy po vyvolání poškození DNA. Do této skupiny patří melanomy, které jsou zpravidla radiorezistentní a málo odpovídají na terapii s využitím různých druhů cytostatik. **Předmět studia:** Současné terapeutické přístupy pro léčbu pacientů s vysoce rizikovými maligními melanomy zůstávají stále neefektivní, stejně jako hledání nových účinnějších látek pro terapii. Jedním z problémů vývoje a testování takových látek je sledování jejich účinku. Cílem naší práce bylo zavedení metodiky krátkodobých kultivací melanomových fragmentů pro sledování působení látek s potenciálními protinádorovými vlastnostmi. Jako ukazatel možného protinádorového účinku studovaných látek byla zvolena indukce proteinů p53 a MDM2. **Materiál a metody:** Výše jmenované proteiny byly analyzovány pomocí imunohistochemických a imunochemických metod na 6 vzorcích maligního melanomu. **Výsledky:** Inhibitor cyklin-dependentních kináz roscovitine indukuje funkční protein p53 u většiny krátkodobě kultivovaných melanomových fragmentů, zatímco poškození DNA cis- platinou není v daném systému schopno indukci p53 vyvolat. **Závěr:** Krátkodobá kultivace nádorových fragmentů s následným kvantitativním hodnocením biochemických parametrů se jeví být vhodným nástrojem pro hlubší studium účinků cytostatik, případně i pro predikci odpovědi konkrétního nádoru na terapii.

Klíčová slova: Melanom, p53, MDM2, cytotoxický stres, poškození DNA

Abstract: Summary: The tumour suppressor protein p53 is a stress-activated transcription factor the activity of which is required for regulating cellular response to stress and DNA damage. This protein is inactivated in many sporadic human tumours by point mutations in the p53 gene, leading to disruption of its ability to function at DNA damage checkpoint. A subset of tumours expressing wild-type p53 protein exists that are not able to induce G₁-cell cycle arrest allowing DNA reparation or apoptosis in response to DNA damage. Melanoma cells are highly radioresistant, in spite of expressing wild-type p53 protein and they also do not respond to cytotoxic treatment. **Subject:** The current therapeutic protocols available for the treatment of patients with high-risk melanoma remain ineffective. Similarly, the search for new more potent agents has not been successful. The goal of our study was to employ the short term cultivation of melanoma fragments and evaluate this system for testing the response to different potential anticancer drugs. **Material and methods:** We analyzed the p53 and MDM2 proteins using immunohistochemistry and immunochemistry in melanoma fragments cultured in media with addition of roscovitine and cisplatin. **Results:** The inhibitor of cyclin-dependent protein kinases roscovitine is able to induce functional p53 protein in studied melanoma fragments in comparison with the cisplatin acting via DNA damage that is unable to induce the p53 protein. **Conclusions:** Short term cultivation of tumour fragments and evaluation of biochemical parameters show usability of this tool for studying effect of cytotoxic drugs as well as for prediction of particular tumour response to therapy.

Key words: Melanoma, p53, MDM2, cytotoxic stress, DNA damage

Práce byla podporována grantem IGA MZ ČR 4783-3 a výzkumným záměrem MZ ČR č. 000 65 26 97 05

Teoretický úvod

p53 je antionkogen kódující jaderný fosfoprotein o relativní molekulové hmotnosti 53 kDa, který byl poprvé identifikován díky jeho schopnosti interagovat s velkým T antigenem viru SV40 (simian virus 40; 1, 2). Dvacet let po objevení se protein p53 stal jednou z nejintenzivněji studovaných molekul v oblasti onkologického výzkumu. Bylo prokázáno, že fosfoprotein p53 je inaktivován ve více než 50 % lidských nádorů (3), a že inaktivace genu pro p53 homologní rekombinací vede u myši ke zvýšené tvorbě nádorů (4).

Důležitým bylo rovněž zjištění, že pacienti s Li-Fraumeni syndromem, který se vyznačuje vysokým výskytem nádorových onemocnění, nesou mutaci genu p53 (5).

Protein p53 je účinný inhibitor buněčného růstu, který zastavuje buněčný cyklus v několika bodech a za určitých podmínek aktivuje mechanismy vedoucí k programované smrti buněk (tzv. apoptóze) (6). Tato schopnost proteinu p53 kontrolovat buněčný růst je velmi důležitá pro jeho antionkogenní účinek. Ztráta exprese nebo inaktivace proteinu p53 podstatně zvyšuje riziko vzniku nádorů jak u myši tak i u člověka (7, 8). Velmi důležité

jsou také mechanismy kontrolující aktivitu antionkogenu p53 během normálního buněčného růstu. Je známo, že funkce proteinu p53 není nezbytně nutná pro normální růst, diferenciaci a embryonální vývoj, který může úspěšně proběhnout i v nepřítomnosti proteinu p53 (9). Naproti tomu však má nekontrolovaná aktivace proteinu p53 fatální následky pro vyvíjející se embryo, což ilustruje význam mechanismů kontrolujících aktivitu proteinu p53.

Základním mechanismem, kterým je řízena aktivita proteinu p53, je kontrola jeho stability. V normálních buňkách je protein p53 přítomen v malém množství, protože nově syntetizovaný protein je rychle degradován v proteosomech (10). Stejně jako v případě jiných regulačních proteinů degradovaných v proteosomech, dochází i u proteinu p53 k modifikaci lyzinů vazbou ubiquitinových řetězců (11). Polyubiquitinovaný protein je následně rozlišen aparát proteosomu.

Jednou z nejdůležitějších složek degradační dráhy proteinu p53 je protein MDM2, který je produktem genu, jehož transkripce je regulována samotným proteinem p53 (12). Stejně jako u jiných cílových genů proteinu p53 se exprese MDM2 zvyšuje po aktivaci p53 různými druhy buněčného stresu. Na rozdíl od produktů jiných genů kontrolovaných p53 však v případě proteinu MDM2 nebylo prokázáno, že by tento protein zprostředkoval jakýkoli přímý efekt proteinu p53 (zastavení buněčného cyklu nebo programovanou smrt buňky) (13, 14). Hlavní úlohou proteinu MDM2 je přímá interakce s proteinem p53 a inhibice jeho aktivity. Protein MDM2 se váže k N-terminální části p53, na které se nachází trans-aktivační oblast, jejíž prostřednictvím protein p53 interaguje se základními komponentami transkripčního aparátu (15). Samotná vazba MDM2 inhibuje normální funkci této oblasti p53 a tím redukuje schopnost proteinu p53 aktivovat genovou expresi (16, 17). Výše popisovaný mechanismus však není jediným, kterým MDM2 kontroluje funkci p53. Bylo prokázáno, že protein MDM2 participuje na procesu degradace p53 (10). Kontrolní mechanismus, jímž MDM2 reguluje protein p53, je nezbytný pro normální vývoj embryí. Tuto skutečnost potvrzuje fakt, že se u myši s genem *mdm2* vyřazeným homologní rekombinací projevuje velmi časná embryonální letalita (18, 19), zatímco myši se současně vyřazenými geny *mdm2* a p53 tuto časnou letalitu nevykazují (20, 21). Význam MDM2/p53 regulační smyčky potvrzují nádorové buňky exprimující transkripčně inaktivní mutované formy proteinu p53. Tyto mutované formy ztratily antionkogenní funkci a tím i schopnost aktivovat expresi MDM2, což vede k akumulaci vysoké hladiny nefunkční formy proteinu p53 (10, 20, 21).

U velké většiny sporadických lidských nádorů je protein p53 inaktivován bodovými mutacemi, které naruší jeho schopnost zastavit buněčný cyklus nebo navodit apoptózu po poškození DNA. Existuje však skupina nádorů, které exprimují nemutovanou formu proteinu p53, ale přesto u nich nedochází k zastavení buněčného cyklu ani k indukci apoptózy po vyvolání poškození DNA. Do této skupiny patří melanomy, které jsou zpravidla radiorezistentní a špatně odpovídají na terapii různými druhy cytostatik. Tato skutečnost potvrzuje názor, že protein p53 může být udržován v nádorových buňkách v neaktivní formě prostřednictvím mutací, které postihují geny signální dráhy regulující odpověď buňky na poškození DNA. Jedním z takových genů, který signalizuje proteinu p53 přítomnost poškozené DNA, je „checkpoint“ kináza Chk2 (22). V nedávné době byla rovněž popsána dráha aktivace nemutované formy proteinu p53 nezávislá na Chk2, která způsobuje defosforylaci Ser-376 na C-konci proteinu p53 a zvýšení jeho funkční aktivity. U většiny melanomových buněčných linií je však tato dráha porušena a defosforylace Ser-376 není vyvolaným poškozením DNA spuštěna (23).

V roce 1994 byly popsány nové syntetické deriváty purinu olomoucín (2-hydroxyethylamino-6-benzylamino-9-methyl purin) a roscovitin (analog olomoucínu s několikanásobně vyšší účinností než olomoucín) (24), které fungují jako vysoce

aktivní inhibitory cyklin-dependentní kinázy CDK1 (*cdc2*) a příbuzných kináz (CDK2, CDK5, *erk1* a *erk2*) (25) tím, že kompetují o ATP vazebné místo těchto kináz (24, 26, 27). CDK a cykliny se stejně jako p53 podílejí na regulaci důležitých drah řídicích buněčnou proliferaci a apoptózu. Nejnovější studie prokázaly inhibiční účinek olomoucínu a roscovitinu na buněčnou proliferaci u celé řady nádorových buněčných linií (28, 29, 30). Většina těchto buněčných linií rovněž vykazovala známky apoptózy po účinku obou látek. Tyto látky jsou schopny indukovat nemutovanou formu p53 (31) bez současného vyvolání poškození DNA a zdají se proto být vhodnými nástroji terapie.

Současné terapeutické přístupy pro léčbu pacientů s vysoce rizikovými maligními melanomy zůstávají stále neefektivní, stejně jako metody hledání nových účinnějších látek, které by mohly být využity pro terapii (32). Jedním z problémů při vývoji a testování takových látek je sledování jejich účinku. Doposud prováděné studie využívají buněčných linií ustavených z melanomů, které však v průběhu kultivace mění své vlastnosti. Určitou alternativou pro sledování účinku látek s potenciálními protinádorovými vlastnostmi je krátkodobá kultivace melanomových fragmentů v mediu obohaceném o testované látky.

V předkládané práci jsme zavedli metodu krátkodobé kultivace melanomových fragmentů pro testování odpovědi na terapii. Jako ukazatel možného protinádorového účinku jsme zvolili indukci proteinů p53 a MDM2. Zaměřili jsme se na látky s rozdílným mechanismem aktivace p53 – jednak cestou poškození DNA, jednak cestou inaktivace cyklin-dependentních kináz.

Materiál a metody

Použité protilátky

- (a) DO-1 je monoklonální protilátka rozlišující cílový epitop na proteinu p53 (²⁰SDLWKL²⁵; 33, 34)
- (b) SMP-14 je monoklonální protilátka rozlišující protein MDM2 (15)
- (c) MIB1 je monoklonální protilátka rozlišující protein Ki67 (Immunotech)
- (d) PC10 je monoklonální protilátka rozlišující protein PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) (35)

Melanomové fragmenty a jejich krátkodobé kultivace

Melanomová tkáň byla získána z diagnostických excizi a zpracována do 15 minut přenesením malých fragmentů (2mm x 2mm x 2mm) do média (Nutrient mix F-10 with L-glutamine, GIBCO BRL), do kterého byly přidány sledované látky (cisplatina (40 μM) a roscovitin (20 μM), DMSO jako kontrola, případně olomoucín (40 μM). Kultivace probíhala po dobu 6 hodin při teplotě 37 °C a pětiprocentní koncentraci CO₂ v atmosféře.

Histologický materiál

Nádorové vzorky byly po ukončení kultivace fixovány 4% pufovaným formaldehydem po dobu přibližně 24 hodin a běžně zpracovány zalitím do parafinu. Byly z nich připraveny kontrolní řezy barvené hematoxylin-eosinem a dále řezy pro imunohistologii.

Imunohistochemická detekce sledovaných proteinů

Rutině připravené vzorky v parafinových blocích byly nakrájeny a přeneseny na silanizované sklo, řezy odparafinovány a rehydratovány. Odmaskování antigenních epitopů bylo provedeno povařením vzorků po dobu 40 minut při 97 °C v předeřátém 0.01M citrátovém pufru pH 6,0 ve vodní lázni. Po promytí v destilované vodě byly z důvodu zablokování endogenní peroxidázy řezy přeneseny na dobu 20 minut do 3% roztoku H₂O₂ v PBS (fyziologický roztok, pufovaný fosfátem na pH 7,4). Nespecifická vazebná aktivita byla zablokována převrstvením řezů roztokem 5% nízkotučného mléka s 0.01% Tween 20 v TBS (fyziologický roztok pufovaný Tris na pH 7,6).

Takto zablokované řezy byly osušeny, a byly na ně na jednu hodinu při pokojové teplotě aplikovány monoklonální protilátky (DO-1, 0,5 µg/ml, SMP14 1 µg/ml, MIB1 1 µg/ml) ředěné v TBS s 1% obsahem BSA (bovinního sérového albuminu). Po trojím promytí roztokem 0.01% Tween 20 v PBS byla na 30 minut nanášena anti-myší sekundární protilátka značená biotinem (Amersham) ředěná 1:200 v roztoku 1% BSA v TBS. Po opakovaném trojím promytí roztokem 0.01% Tween 20 v PBS byl na dobu 30 minut aplikován avidin-peroxidázový komplex (Vector-Elite). Peroxidáza byla pak následně detekována pomocí DAB (diaminobenzidin) – použit kit DAB+ (DAKO) podle návodu výrobce. Řezy byly dobarveny hematoxylinem, dehydratovány, průjasněny a zamontovány pro mikroskopické zhodnocení. Všechny vzorky byly zpracovány pro sledovanou protilátku vždy v jednom běhu barvení, s jednotnými časy a ředěním chemikálií. Procenta pozitivních buněk byla počítána vždy v 10 zorných polích při 40násobném zvětšení, počínaje zorným polem s nejvyšší pozitivitou nalezenou v řezu.

Elektroforéza v polyakrylamidovém gelu a imunobloting

Melanomové biopsie byly lyzovány v NP40 lyzačním roztoku (150 mM NaCl, 50 mM Tris, pH8.0, 5 mM EDTA, 1% NP40, 1 mM polymethanesulphonyl fluoride) 30 minut na ledu. Proteinová koncentrace byla stanovena metodou BioRad (Bio Rad, USA). Vzorky lyzovaných melanomů byly ředěny v Laemmli roztoku pro elektroforetickou analýzu s následným imunoblotingem. Proteiny byly separovány SDS-polyakrylamidovou gelovou elektroforézou (SDS-PAGE) v 10% gelu a přeneseny na nitrocelulózovou membránu s využitím Bio-Rad Mini Trans-Blot Electrophoretic Transfer Cell po dobu dvou hodin při 4 °C a 150 mA v blotovacím roztoku (25 mM Tris, 190 mM glycine a 20% metanol).

Nitrocelulózová membrána s přenesenými proteiny byla blokována po dobu dvou hodin v blokovacím roztoku 5% mléka a 0.1% Tween 20 v PBS. Primární protilátky byly nanášeny na tuto membránu v koncentraci 1 µg na 1 ml blokovacího roztoku a inkubovány při 4 °C přes noc. Membrána byla po inkubaci s primární protilátkou promyta třikrát v roztoku PBS obsahujícím 0.1% Tween 20. Po promytí následovala inkubace se sekundární protilátkou (králíčí protilátka proti myším imunoglobulinům konjugovaná s křenovou peroxidázou, DAKO, Denmark), ředěnou 1:1000 v blokovacím roztoku, při pokojové teplotě po dobu dvou hodin. Peroxidázová aktivita byla vizualizována pomocí ECL kitu (Amersham, UK).

Tabulka I: Imunohistochemická analýza proteinů Ki67, p53 a MDM2 v melanomových fragmentech (% pozitivních buněk)

Případ	kontrola – kultivace v médiu			kultivace s cis-platinou		kultivace s roscovitinem	
	Ki67	p53	MDM2	p53	MDM2	p53	MDM2
M6	50	0	0	0	0	0	0
M9	30	15	8	10	5	40	15
M10	25	20	5	10	10	35	15
M11	70	5	1	1	1	10	1
M13	60	1	20	1	20	1	30
M14	40	5	1	10	5	50	5

Výsledky

Imunohistologie

Jednou z možných metod sledování účinku látek s potenciálními protinádorovými vlastnostmi je imunohistochemická detekce proteinů jejichž exprese v buňce může být těmito látkami ovlivněna. Výsledky naší práce získané imunohistochemickou analýzou krátkodobě kultivovaných melanomových fragmentů jsou shrnuty v Tab. I. Proliferační aktivita (Ki67) spolu s expresí p53 a MDM2

byla sledována pouze v kontrolních vzorcích, kultivovaných v médiu. Proliferace měřená Ki67 kolísala od 25 do 70 %, exprese p53 byla obecně nižší (0-20%), s náznakem inverzní korelace s proliferací aktivitou. Exprese MDM2 převážně korelovala s expresí p53, v případě melanomu M6, neexprimujícího p53, nebyla prokázána ani exprese MDM2. V případě M13 však byla evidentní vysoká exprese MDM2 při nízké hladině p53.

Expres p53 a MDM2 byla analyzována i u vzorků kultivovaných s přidáním 40 µM cis-platiny a 20 µM roscovitinu. Z hodnot je zřejmá indukce p53 po roscovitinu ve čtyřech ze šesti případů, u fragmentů kultivovaných s cis-platinou zůstává exprese p53 na úrovni srovnatelné s kontrolním vzorkem nebo nižší kromě jednoho případu. Barvení MDM2 opět převážně koreluje s hladinou p53 a je rovněž zřejmá indukce. U případu M6 (s neprokazatelnou expresí p53 a MDM2 v kontrole) k žádné indukci nedošlo, rovněž tak nebyla indukce prokázána u případu M13 s vysokou hladinou MDM2 v kontrole. Obrázek 1 ukazuje případ M9 s výraznou indukcí p53 a MDM2 po roscovitinu, vždy kontrolu (1a, 1d), kultivaci s cis-platinou (1b, 1e) a roscovitinem (1c, 1f) (a, b, c – p53; d, e, f – MDM2). Obrázek 2 ukazuje případ M13 s nízkou hladinou p53 a zvýšenou hladinou MDM2 v kontrole (2a, 2d) a dále kultivaci s cis-platinou (2b, 2e) a roscovitinem (2c, 2f) bez zřejmé změny v expresi obou proteinů (a, b, c – p53; d, e, f MDM2).

Imunobloting

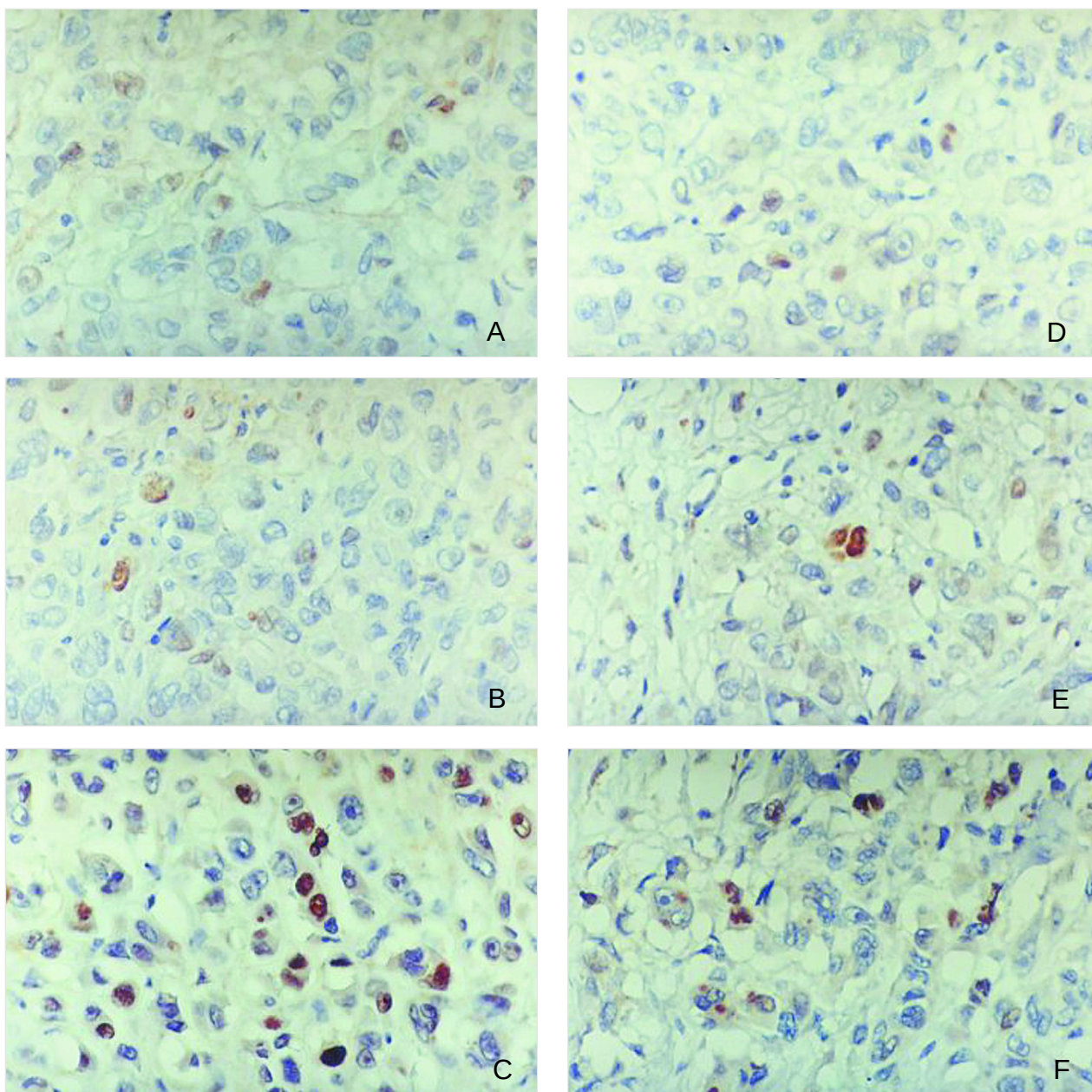
Pomocí imunohistochemické analýzy jsme schopni určit aberantní expresi sledovaných proteinů na úrovni jednotlivých buněk. Tato metoda nám však neumožňuje kvantifikaci změny detekovaných proteinů ani studium jejich vzájemných interakcí popřípadě interakcí s jinými proteiny. Krátkodobě kultivované melanomové fragmenty však poskytují dostatek buněčného materiálu i pro western blotting, imunoprecipitační metody a ELISA testy. Na obrázku 3 je demonstrována analýza proteinu p53 u melanomu M10. Expres p53 je detekována na všech analyzovaných vzorcích s mírnou indukcí ve vzorku kultivovaném s roscovitinem. Mírná indukce (o 15 %) byla detekována i imunohistochemicky. Jako vnitřní kontrola nasazení stejného množství jednotlivých vzorků byla použita protilátka detekující PCNA.

Diskuse

Terapie pacientů s maligním melanomem postrádá existenci účinných látek, které by byly schopny přinést pozitivní výsledky při léčbě generalizovaného stadia tohoto onemocnění. Byla hodnocena celá řada rozdílných terapeutických přístupů, které byly založeny jak na nespecifické stimulaci imunitního systému nemocného tak na využití kombinované chemoterapie (36). Získané výsledky neprokázaly velké rozdíly v účinnosti použitých terapeutických přístupů a jasně naznačují nutnost hledání nových látek a především metod studia jejich účinku.

V předkládané práci popisujeme nově zavedenou metodu krátkodobě kultivace melanomových fragmentů pro testování látek s potencionálním protinádorovým účinkem, která poskytuje dostatek materiálu nejen pro imunohistochemickou, ale především pro biochemickou analýzu signálních drah odpovědných za rezistenci maligního melanomu k různým typům terapie.

Počet analyzovaných případů je malý pro skutečně efektivní statistické srovnání, které však nebylo cílem této práce. Rozdíly v indukcí p53 a MDM2 po cis-platině a roscovitinu jsou nicméně evidentní a naznačují, že u většiny krátkodobě kultivovaných melanomových fragmentů lze zřejmě indukovat přinejmenším částečně funkční p53 pomocí inhibitorů cyklin- dependentních kináz. Naproti tomu se nám ve studované skupině melanomů nepodařilo prokázat indukci proteinu p53 pomocí cis-platiny vyvolávající poškození DNA. Získané výsledky podporují názor, že u maligního melanomu



Obr. 1: Melanom s výraznou indukcí p53 a MDM2 po roscovitinu (případ M9).

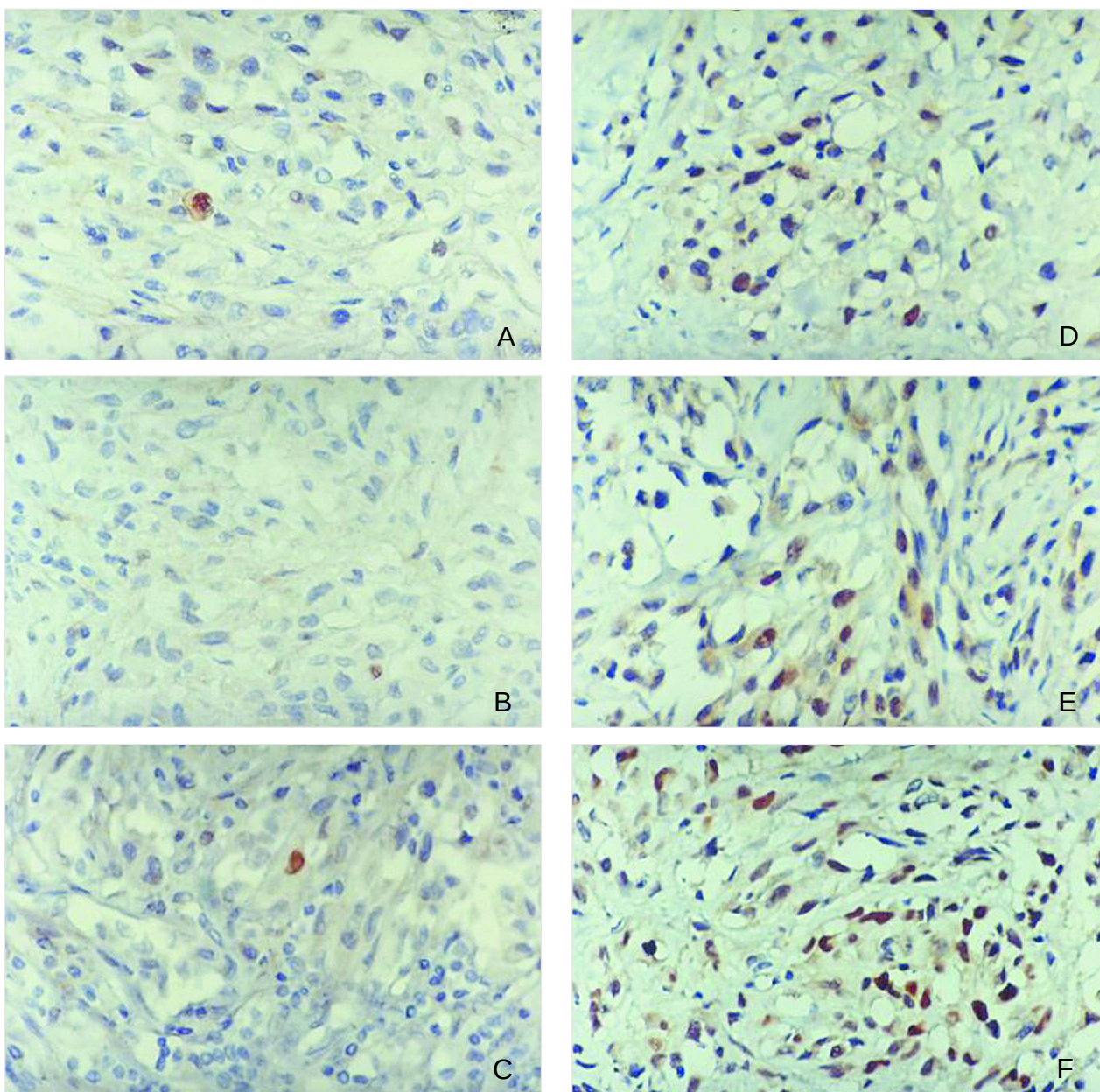
Kontrola vykazuje nízkou expresi p53 (1a) i MDM2 (1d). Expres p53 (1b) i MDM2 (1e) je srovnatelná s kontrolou po kultivaci s cis-platinou. Expres p53 (1c) i MDM2 (1f) je zvýšená po kultivaci s roscovitinem.

s nemutovanou formu proteinu p53 pravděpodobně dochází k mutacím, které inaktivují signální dráhy spojené s poškozením DNA a zodpovědné za aktivaci proteinu p53 (22). Tento předpoklad potvrzuje i radiorezistence některých buněčných linií ustavených z maligních melanomů (23). Zvýšení hladiny proteinu p53 po působení radiace a látek vyvolávajících poškození DNA nevedlo k zastavení buněčného cyklu ani nebyla vyvolána buněčná smrt. Je tedy zřejmé, že u těchto linií nedochází po poškození DNA k aktivaci proteinu p53, ale pouze ke zvýšení hladiny nefunkční formy tohoto proteinu.

Nalezení látek schopných aktivace nefunkční nemutované formy proteinu p53 exprimované maligními melanomy nezávisle na poškození DNA, je jedním z cílů onkologického výzkumu. Mezi látky nevyvolávající poškození DNA, přesto ale indukující zvýšenou expresi funkčního proteinu p53, patří

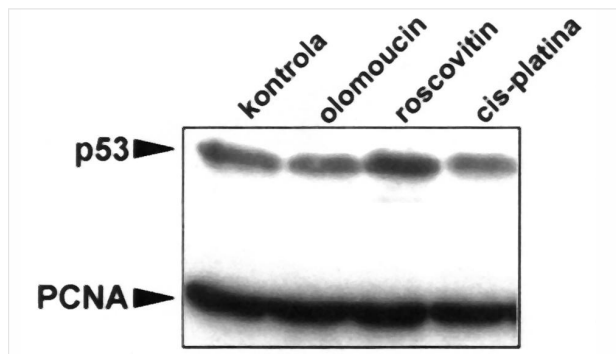
inhibitor cyklin dependentních kináz roscovitin (31). Naše výsledky potvrzují jeho schopnost indukovat protein p53 v melanomových fragmentech kultivovaných v médiu s obsahem 20 μ M roscovitinu. Na rozdíl od 40 μ M cis-platiny, roscovitin indukuje zvýšenou expresi proteinů p53 a MDM2, jak bylo prokázáno imunohistochemickými metodami.

V případě melanomu M6 nebyla detekována exprese p53 ani MDM2. Lze předpokládat, že gen pro p53 je deletován nebo není přepisován (obě možnosti jsou v současné době studovány), a proto není tvořen funkční protein p53, který je podmínkou exprese MDM2. Naproti tomu nedochází k indukcí proteinu p53 v případě M14 s vysokou hladinou MDM2, zřejmě z důvodu poškození autoregulační smyčky a nadbytku MDM2, který je schopen udržet nízkou hladinu p53. Zvýšená hladina MDM2 může být způsobena amplifikací genu *mdm2* (37, 38). V tomto případě nemůže být dosaženo zvýšené



Obr. 2: Melanom s nadměrnou expresí proteinu MDM2 (případ M13).

V kontrole je minimální exprese p53 (1a), zatímco exprese MDM2 je vysoká (1d). Po kultivaci s cis-platinou se nemění exprese p53 (1b) ani exprese MDM2 (1e). Stejně tak po kultivaci s roscovitinem zůstává hladina p53 stále nízká (1c) a hladina MDM2 vysoká (1f).



Obr. 3: Analýza exprese proteinu p53 u melanomu M10.

Z obrázku je patrná mírná indukce proteinu p53 po kultivaci s roscovitinem. Kultivace s cis-platinou nevede k detekovatelné změně exprese proteinu p53. Protilátka detekující protein PCNA byla použita pro kontrolu nasazení stejného množství jednotlivých vzorků.

exprese funkčního p53 proteinu ani s využitím roscovitinu. Oba výše popisované případy budou dále studovány, protože nám skýtají možnost nalezení nových drah regulace p53 v závislosti na poškození DNA.

Výsledky získané imunoblottingem naznačují, že je nutné využít citlivějších metod pro detekci aberantní exprese p53, s jejichž pomocí bychom měli být schopni analyzovat posttranslační modifikace a vzájemné proteinové interakce. V následujících studiích využijeme metodu ELISA, která nám navíc umožní přesnější kvantifikaci sledovaných změn proteinu p53.

Využití kultivace melanomových fragmentů pro testování účinku látek, které mohou být vhodné pro nové terapeutické přístupy, se jeví být velkým přínosem. Tyto fragmenty mohou být rovněž využity pro studium vzájemných interakcí proteinu p53 a MDM2, případně vlivu posttranslačně modifikovaných forem proteinu p53 na odpověď pacientů na zvolený způsob terapie. Pokud se podaří prokázat, že stupeň fosforylace

proteinu p53, popřípadě vzájemná interakce p53 a MDM2, mají vztah k rezistenci melanomů na různé typy terapie, bude možno využít kombinace látek vyvolávajících rozdílnou indukci funkčních forem p53 pro účinnější terapii (39). Krátkodobá kultivace nádorových fragmentů, s následným kvantitativním hodnocením biochemických parametrů (indukce, posttranslační modifikace vybraných proteinů,

vzájemné proteinové interakce, ubiquitinace p53 atd.), se nám jeví být vhodným nástrojem pro hlubší studium účinků terapie cytostatiky, případně i k predikci odpovědi konkrétního nádoru na danou terapii. Na rozdíl od buněčných linií nebo primokultur ustavených z maligních nádorů, není tato metoda doprovázena problémy spojenými se změnami vlastností těchto buněčných kultur v průběhu kultivace.

Literatura

1. Lane D.P., Crawford L.V.: T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 278(5701), 1979, 261-263.
2. Linzer D.I., Levine A.J.: Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 17(1), 1979, 43-52.
3. Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B., Harris C.C.: p53 mutations in human cancers. *Science* 253(5015), 1991, 49-53.
4. Donehower L.A., Harvey M., Slagle B.L., McArthur M.J., Montgomery C.A. Jr., Butel J.S., Bradley A.: Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 356(6366), 1992, 215-221.
5. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F. Jr., Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A., Friend S.H.: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250(4985), 1990, 1233-1238.
6. Bates S., Vousden K.H.: p53 in signaling checkpoint arrest or apoptosis. *Curr Opin Genet Dev* 6(1), 1996, 12-18.
7. Evans S.C., Lozano G.: The Li-Fraumeni syndrome: an inherited susceptibility to cancer. *Mol Med Today* 3(9) 1997, 390-395.
8. Attardi L.D., Jacks T.: The role of p53 in tumour suppression: lessons from mouse models. *Cell Mol Life Sci* 55(1), 1999, 48-63.
9. Choi J., Donehower L.A.: p53 in embryonic development: maintaining a fine balance. *Cell Mol Life Sci* 55(1), 1999, 38-47.
10. Kubbutat M.H., Vousden K.H.: Keeping an old friend under control: regulation of p53 stability. *Mol Med Today* 4(6), 1998, 250-256.
11. Varshavsky A.: The ubiquitin system. *Trends Biochem Sci* 22(10), 1997, 383-387.
12. Trbusek M., Vojtesek B.: Protein MDM-2 a nádorová onemocnění. *Klinická onkologie* 5, 1998, 144-146.
13. Marston N.J., Crook T., Vousden K.H.: Interaction of p53 with MDM2 is independent of E6 and does not mediate wild type transformation suppressor function. *Oncogene* 9(9), 1994, 2707-2716.
14. Reinke V., Lozano G.: The p53 targets mdm2 and Fas are not required as mediators of apoptosis in vivo. *Oncogene* 15(13), 1997, 1527-1534.
15. Picksley S.M., Vojtesek B., Sparks A., Lane D.P.: Immunochemical analysis of the interaction of p53 with MDM2;—fine mapping of the MDM2 binding site on p53 using synthetic peptides. *Oncogene* 9(9), 1994, 2523-2529.
16. Momand J., Zambetti G.P., Olson D.C., George D., Levine A.J.: The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 69(7), 1992, 1237-1245.
17. Oliner J.D., Pietsenpol J.A., Thiagalingam S., Gyuris J., Kinzler K.W., Vogelstein B.: Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53. *Nature* 362(6423), 1993, 857-860.
18. Jones S.N., Roe A.E., Donehower L.A., Bradley A.: Rescue of embryonic lethality in Mdm2-deficient mice by absence of p53. *Nature* 378(6553), 1995, 206-208.
19. Montes de Oca Luna R., Wagner D.S., Lozano G.: Rescue of early embryonic lethality in mdm2-deficient mice by deletion of p53. *Nature* 378(6553), 1995, 203-206.
20. Ashcroft M., Vousden K.H.: Regulation of p53 stability. *Oncogene* 18(53), 1999, 7637-7643.
21. Ashcroft M., Kubbutat M.H., Vousden K.H.: Regulation of p53 function and stability by phosphorylation. *Mol Cell Biol* 19(3), 1999, 1751-1758.
22. Darbon J.M., Penary M., Escalas N., Casagrande F., Goubin-Gramatica F., Baudouin C., Ducommun B.: Distinct Chk2 activation pathways are triggered by genistein and DNA-damaging agents in human melanoma cells. *J Biol Chem* 275(20), 2000, 15363-15369.
23. Satyamoorthy K., Chehab N.H., Waterman M.J., Lien M.C., El-Deiry W.S., Herlyn M., Halazonetis T.D.: Aberrant regulation and function of wild-type p53 in radioresistant melanoma cells. *Cell Growth Differ* 11(9), 2000, 467-474.
24. Vesely J., Havlicek L., Strnad M., Blow J.J., Donella-Deana A., Pinna L., Letham D.S., Kato J., Detivaud L., Leclerc S., Meijer, L.: Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues. *Eur J Biochem* 224(2), 1994, 771-786.
25. Meijer L., Borgne A., Mulner O., Chong J.P., Blow J.J., Inagaki N., Inagaki M., Delcros J.G., Moulinoux J.P.: Biochemical and cellular effects of roscovitine, a potent and selective inhibitor of the cyclin-dependent kinases cdc2, cdk2 and cdk5. *Eur J Biochem* 243(1-2), 1997, 527-536.
26. Schulze-Gahmen U., Brandsen J., Jones H.D., Morgan D.O., Meijer L., Vesely J., Kim S.H.: Multiple modes of ligand recognition: crystal structures of cyclin-dependent protein kinase 2 in complex with ATP and two inhibitors, olomoucine and isopentenyladenine. *Proteins* 22(4), 1995, 378-391.
27. Meijer, L.: (1996) Chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. In *Progress in Cell Cycle Research (Meijer, L., Guidet, S. and Tung H.Y.L. Eds.)* Vol.1, 351-63, Plenum Press, New York.
28. Iseki H., Ko T.C., Xue X.Y., Seapan A., Hellmich M.R., Townsend C.M. Jr.: Cyclin-dependent kinase inhibitors block proliferation of human gastric cancer cells. *Surgery* 122(2), 1997, 187-194.
29. Buquet-Fagot C., Lallemand F., Montagne M.N., Mester J.: Effects of olomoucine, a selective inhibitor of cyclin-dependent kinases, on cell cycle progression in human cancer cell lines. *Anticancer Drugs* 8(6), 1997, 623-631.
30. Mgbonyebi O.P., Russo J., Russo I.H.: Roscovitine induces cell death and morphological changes indicative of apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer Res* 59(8), 1999, 1903-1910.
31. David-Pfeuty T.: Potent inhibitors of cyclin-dependent kinase 2 induce nuclear accumulation of wild-type p53 and nucleolar fragmentation in human untransformed and tumor-derived cells. *Oncogene* 18(52), 1999, 7409-7422.
32. McClay E.F., McClay M.E., Monroe L., Baron P.L., Cole D.J., O'Brien P.H., Metcalf J.S., Maize J.C.: The effect of tamoxifen and cisplatin on the disease-free and overall survival of patients with high risk malignant melanoma. *Br J Cancer* 83(1), 2000, 16-21.
33. Vojtesek B., Bartek J., Midgley C.A., Lane D.P.: An immunochemical analysis of the human nuclear phosphoprotein p53. New monoclonal antibodies and epitope mapping using recombinant p53. *J Immunol Methods* 151(1-2), 1992, 237-244.
34. Stephen C.W., Helminen P., Lane D.P.: Characterisation of epitopes on human p53 using phage-displayed peptide libraries: insights into antibody-peptide interactions. *J Mol Biol* 248(1), 1995, 58-78.
35. Waseem N.H., Lane D.P.: Monoclonal antibody analysis of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Structural conservation and the detection of a nucleolar form. *J Cell Sci* 96 (Pt 1), 1990, 121-129.
36. Kirkwood J.M., Agarwala S.S.: Adjuvant systemic therapy. In: Cutaneous melanoma, Balch C.M., Houghton A.N., Sorber A.J. and Soong S. (eds), p. 451. Quality Medical Publishing: St Louis, MO.
37. Takami K., Inui H., Nagayama K., Watatani M., Yasutomi M., Kurahashi H., Mori T., Takai S.I., Nishisho I.: Low Grade Amplification of MDM2 Gene in a Subset of Human Breast Cancers without p53 Alterations. *Breast Cancer* 1(2), 1994, 95-102.
38. Gunther T., Schneider-Stock R., Hackel C., Kasper H.U., Pross M., Hackelsberger A., Lippert H., Roessner A.: Mdm2 gene amplification in gastric cancer correlation with expression of Mdm2 protein and p53 alterations. *Mod Pathol* 13(6), 2000, 621-626.
39. Blaydes J.P., Craig A.L., Wallace M., Ball H.M., Traynor N.J., Gibbs N.K., Hupp T.R.: Synergistic activation of p53-dependent transcription by two cooperating damage recognition pathways. *Oncogene* 19(34), 2000, 3829-3839.

ČAS MYSLET POZITIVNÍ

TIME TO THINK POSITIVE

HORVATH T. A.

CHIRURGICKÁ KLINIKA FN BRNO-BOHUNICE

Souhrn: Přehled současných názorů na časnou diagnostiku a léčbu nádorů plic.

Klíčová slova: karcinogeneza, intraepiteliální neoplazie, časný nádor plic, diagnóza, terapie

Summary: An overview focused on early lung cancer diagnosis and management.

Key words: Carcinogenesis, Intraepithelial Neoplasia, Early Lung Cancer, Diagnosis, Management

Můj třetí pracovní pobyt na Tokyo Medical University v září 2000 byl zaměřený na diagnostiku a léčbu časného bronchogenního karcinomu z hlediska chirurgického, endoskopického, paraklinického, cyto- a histopatologického i na perspektivy aplikace nových poznatků vědy v klinické praxi. Zahájili jsme společnou práci na výzkumu karcinogenezy v rizikové skupině pracovníků českých uranových dolů. Věnoval jsem se teoretickým i praktickým otázkám fotodynamické léčby a mezi jiným se také aktivně zúčastnil 9. světové konference o plicní rakovině. Hlavní proudy informačního cyklonu o bronchogenním karcinomu bortí dosavadní představy jako domečky z karet. Hladiny poklidných zátok starých zvyků se vlní prudkým větrem nových skutečností a vzdouvají pod náporom vláhlého deště vidění starších faktů z nových poloh. Luc Thiberville (Rouen, Francie) to shrnuje do tří slov:

Algoritmy musíme změnit.

Je nepochybné, že každý z nás tak bude činit v jiných podmínkách a na základě jiných aspektů. Zároveň je však jisté, že síla tohoto imperativu neponechá nikoho stranou. Každý z nás se bude rozhodovat na základě svých zkušeností a názorů. Zahrneme-li do svých úvah výsledky práce odborníků předních ústavů oprostíme náš rozhodovací proces od zbytečných chyb. To však rozhodně neznamená ani pobídku k slepé servilitě blízkým anebo vzdáleným despotům, ani bezhlavý přenos cizích zvyků. Šakala, který žije v mazanderanské divočině chytne jenom mazanderanští psi.

Klinické výsledky se standardními diagnostickými přístupy zůstávají problematické a kurativa nemoci diagnostikované ve stadiu metastatického rozsevu neexistuje. Protože diagnóza plicní rakoviny na základě klinických příznaků je často fatální je potřeba soustředit diagnostiku do asymptomatického období zřejmá.

PARAKLINICKÁ DIAGNOSTIKA má svého předního reprezentanta ve Studii SPIRÁLNÍ CT diagnostiky rakoviny plic ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) C.I. Henschke et al. (N.York, USA), která prokazuje zvýšení detekce stadia I. o 80%! Spirální CT je pokládáno za pozitivní, prokazuje-li kontrola v časovém odstupu rostoucí periferní plicní lézi průměru několika milimetrů. Nicméně zbytek lézí je spojený

s regionálním metastazováním, protože tumor průměru několika milimetrů představuje více než miliardu buněk a může narůst do této velikosti jenom v tom případě, má-li cévní zásobení. Jednou z formálně i prakticky excelentních reflexí této skutečnosti je práce H. Coldringtona (Amsterdam, Holandsko): Jen u 26 % pacientů s klasicky rentgenograficky okultním plicním karcinomem (ROLC) je okultní karcinom indikovaný pro intraluminální bronchoskopickou léčbu (IBT) za splněných předpokladů velikosti tumoru pod 1cm², bez invaze do chrupavčité části stěny bronchu a viditelným distálním okrajem.

ENDOBONCHIÁLNÍ ULTRASONOGRAFIE (EBUS)

Přídání vyšetření EBUS ve spojení s autofluorescenční bronchoskopií (AFB) a klasickou bronchoskopií v bílém světle WLB zvyšuje pozitivní prediktivní hodnotu v endoskopické diagnostice centrálních časných lézí na 90 %, a to přidáním informace o bronchiální stěně a okolních strukturách, což přesvědčivě dokládají H.D. Becker (Bochum, Německo) a M. Tsuboi (Tokio, Japonsko) pro centrální léze.

N. Kurimoto (Hiroshima, Japonsko) upozorňuje na jiný potenciál EBUS, diagnostiku periferních plicních lézí, která vyžaduje vyšší frekvence UZ a značné zkušenosti v diferenciálně diagnostickém obraze.

Velmi zajímavý závěr o ekonomických aspektech použití POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET) v stagingu plicního karcinomu prezentuje H. van Tinteren (Amsterdam, Holandsko). Přidání PET k tradičnímu stagingu znamená vyhnout se zbytečné torakotomii u 20 % pacientů. Analýzou nákladů s ohledem na tuto skutečnost, nutnost hospitalizace, medikace atp. shledal, že přidáním PET diagnostiky do stávajících algoritmů plicního nádoru průměrnou cenu péče o nemocné karcinomem plic nezvýší!

Klinické úsilí se soustřeďuje na karcinogenezi. Zásadně důležité je zjištění nemoci omezené na respirační epitel, tj. předtím než může metastazovat.

DIAGNOSTIKA MOLEKULÁRNÍ

L. Mao (MD Anderson, USA) upozorňuje na podstatný význam

DNA metylace v kontrole genové transkripce: DNA hypermetylace hraje podstatnou roli v inaktivaci tumor supresorových genů a tím i v časně plicní karcinogeneze. Molekulární abnormality mají potenciál být biomarkery v odhadu rizika vzniku plicního karcinomu.

J. L. Mulshine (NCI Bethesda, USA) referuje o ověření 75-90 % pravděpodobnosti následného vývoje bronchogenního karcinomu u jedinců v jejichž sputu v lehké atypických epitelálních buňkách byla diagnostikována molekula heterogenního nukleárního ribonukleoproteinu A2B1 (hnRNP A2B1) a to ve studiích na třech rozdílných populacích. V pasáži o chemoprevenci podtrhuje význam přívodu medikamentu inhalační cestou, přičemž to zdůvodňuje velmi jednoduše: Proč přistupovat k 15 mililitrům bronchiálního epitelu přes cca 50 litrů tělesných tekutin a 5 litrů intravaskulárního volumu. Domníváte se, že orální přívod retinoidů směřující v první řadě k hepatálnímu RAR receptorům je tou pravou cestou k plicním RAR?

T. Hirano (Tokio, Japonsko) diskutuje význam tumor supresorů. Zdůrazňuje zejména význam (cytoplazmatického) stanovení p21 waf1 (wild-type p53-activated fragment 1) pro predikci vývoje spinocelulárního karcinomu z atypické bronchiální metaplasie, potenciálně premaligní léze a to jak p53 dependentní tak independentní inhibice aktivity CDK (cyklin dependentních kináz). V tomto smyslu je negativní imunohistochemický průkaz p21 waf1 v cytoplazmě buněk intraepiteliální neoplastické bronchiální léze korelátorem vysoké pravděpodobnosti vývoje karcinomu v ní.

J. Hungová (Vancouver, BC Canada) dokládá protektivní a prediktivní funkci GSTp1 (glutathion S transferázy p1) v ochraně buňky proti konjugaci nebo redukci substancí tvořených karcinogenním metabolismem, z čehož plyne důležitost průkazu její přítomnosti pro předpověď rizika vzniku karcinomu v dysplastických bronchiálních lézích. Referuje dále o vyvinutí diagnostické metody koexpresí MDR1 (multi-drug resistance gene) MRP1 (multi resistance protein) a GSTp1 mRNA v drobném množství materiálu z kartáčkové bronchiální biopsie (brush).

A. F. Gazdar (Dallas, USA) shrnuje: Malobuněčný karcinom nepředchází žádné známé léze a vzniká v molekulárně abnormálním terénu, který je histologicky normální. Spinocelulární karcinom je spojen se sekvenčními morfológickými změnami bronchiální sliznice, zatímco periferní adenokarcinom by mohl být asociovaný s atypickou adenomatozní hyperplazií. Premaligní molekulární změny předcházející vzniku plicního karcinomu počínají v histologicky normálním bronchiálním epitelu. Delece 3p a 9p jsou velmi časně děje, inaktivace p53, exprese telomerázy a angiogeneze jsou události pozdní. Změny jsou v epitelu kuřáků a bývalých kuřáků přítomny v podobných frekvencích. Existují rozdíly mezi pohlavími. Kuřáci-muži mají více změn v centrálních dýchacích cestách a častější deleci 3p chromozomu. Dysplastické a molekulární změny přetrvávají po zanechání kouření. Molekulární poškození postihuje asi 30 % bronchiální výstelky dýchacích cest kuřáků. Tato ložiska jsou velmi malá, často menší než bronchiální biopsie. Porovnávací studie australské, japonské, americké (Texas) a čínské (Taiwan) populace potvrzují geografické rozdíly v DNA metylaci NSCLC plicních nádorů.

CYTOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA

Práce Stevena Lama (Vancouver BC, Kanada) Lung cancer control je zářným příkladem toho, co dokáže cílevědomá snaha, vědecká intuice, intelekt a odborně zralý tým.

Dr. Lam nejprve porovnává výtečnost klasické cytologie sputa pro preinvasivní karcinom plic (St.0) se senzitivitou 10 až 15 % (specifita 95 %) s CAIA (Computer Assisted Image Analysis) v prospektivní multicentrické kanadsko-euro-americko-japonské klinické studii se senzitivitou 40% (pro adenokarcinom 60 %) St 0/1. Pak přechází k rozboru klíčových otázek studie, jejichž analýza a z ní vyplývající následná

opatření v podobě zlepšení algoritmu pro dešifrování buněk přinesly zlepšení výsledků detekce CAIA v Lung Cancer Prevention Centre British Columbia Cancer Agency na senzitivitu kolem 70 % pro st 0/1 plicních nádorů (80% pro adenokarcinom) při specifitě 90 % ! A to ještě není vše. Jejich pracovní hypotéza předpokládá dosažitelnost 70 % - 80 % senzitivity při 90 % - 95 % specifitě v kombinaci s nízkodávkovým spirálním CT.

DIAGNOSTIKA AUTOFLUORESCENČNÍ

Integrovanou součástí nového výše uvedeného diagnosticko-léčebného algoritmu British Columbia Cancer Center Vancouver je senzitivní metoda lokalizace lézí v podobě autofluorescenční bronchoskopie, která je v diagnostice preinvasivních lézí několikrát citlivější, než bronchoskopie v bílém světle. To potvrzuje též randomizovaná studie Autofluorescenční bronchoskopie LIFE versus konvenční bronchoskopie v bílém světle T.C. Kennedyho (Denver, CO, USA)

Autofluorescenční (LIFE) diagnostika premaligních lézí s následnou efektní intraluminální mikrochirurgií per biopsiam deklarovaná T. Sutedjou (Amsterdam, Holansko) a prezentace prokazující léčebný efekt takového postupu v rizikové skupině pracovníků uranových dolů za použití autofluorescenční (SAFE) techniky T. Horváth (Brno, CZ) tuto filozofii dále rozvíjí směrem k intervenci v časném intraepiteliálním stadiu nemoci.

Současné trendy a budoucí perspektivy FOTODYNAMICKÁ TERAPIE (PDT) představují E. S. Edell (Rochester, USA) a T. Okunaka (Tokio, Japonsko). Japonská i americká škola začínaly na tomto klinickém poli společně již v r. 1979-1980 a jejich názory jsou i dnes blízké: PDT je efektivní léčbou superficiálního spinocelulárního karcinomu, který neinfiltroje bronchiální chrupavku, má do 2 cm v průměru viditelný periferní okraj. V indikovaných případech je alternativou chirurgické resekce.

Za použití Photofrinu II dosahují Japonci (Tokyo Medical University) v léčbě časného bronchogenního karcinomu 81 % kompletních remisí (CR), Američané (Mayo Clinic Rochester) 84 % CR. Japonci mají 16 %, Američané 22 % recidiv. Medián recidivy je 4,1 roku v japonském souboru a 2,7 roku v americkém.

Novou éru PDT lze očekávat s ukončením vývoje a klinického výzkumu nových fotosenzitizérů: pro delší vlnové délky světla, které mají hlubší penetraci do tkání a vyšší koncentraci aktivní látky v tumoru, kratší periodu fotosenzibilizace kůže, s větším uvolňováním kyslíkových radikálů v tumorózní tkáni. Zvláštní naděje v tomto směru je japonský preparát NPe6, pod firemním označením MACE.

O příznivých výsledcích jeho klinického testování referuje T. Okunaka. Použití medikamentu v zahraničí v brzké době zatím počítat nelze. V laserové technice tato éra již nastoupila s generací diodových laserů, které jsou jednoduché na obsluhu, dostatečně výkonné, skladnější i cenově přístupnější, než klasické zdroje monochromatického světla.

KLASICKÁ OTEVŘENÁ HRUDNÍ CHIRURGIE

Zde se s rozvojem diagnostických metod uplatňují dvě tendence: Na jedné straně se vynořuje určitá preference segmentektomie pro časná stadia plicního karcinomu, podepíraná zatím spíše filozofií parenchym šetřící chirurgie, než dlouhodobými výsledky. Ale první vlastovky tohoto japonského jara zanechaly hluboké engramy v myslích svých západních odborných rivalů, zvláště amerických. Takže i takový klasik americké hrudní chirurgie jakým je L. P. Faber (Chicago) cituje práci K. Kodamy (Japonsko), v níž má rozdíl pětiletého přežívání mezi pacienty po lobektomií a segmentektomií jen marginální statistickou diferencí.

Navíc prohlašuje, že podle jeho výsledků není žádný statistický rozdíl v pětiletém přežívání mezi pacienty po plicní lobektomií

a segmentektomii za předpokladu systematické mediastinální lymfadenektomie v přísných indikacích podle anatomické lokalizace tumoru, výsledků funkčních testů a výskytu sekundárních duplicit. To nemůže ponechat v klidu R. J. Ginsberga (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, N. York, USA), který zdůrazňuje, že zlatým standardem a adekvátním řešením plicního nádoru je lobektomie.

Tuto linii prosazují rovněž členové Lung Cancer Study Group. Kdopak ví nakolik jsou odborné potyčky gigantů opravdovými souboji a nakolik Shakespearovým „Totus mundus agit histrionem“. Každopádně je to zdroj hluboké radosti a silný stimul ke konfrontaci s vlastními zkušenostmi spojený s výzvou k pregnantním formulacím v prosazování vlastních postojů.

N. Tsubota (Hyogo Medical Center, Japonsko) preferuje rozšířenou (extended) segmentektomii pro malé plicní nádory. Vlastní princip operace je jednoduchý: Po vypreparování segmentálního bronchu se insuluje celý lalok vzduchem resp. směsí anestetických plynů a daný segmentální bronchus se zaskřípne. Pak daná plice přestane být ventilována a zatím co je šitý jednotlivými nesmáčivými monofilamentozními stehy pahýl segmentektomovaného bronchu okolní segmenty kolabují, což zlepšuje demarkaci všech anatomicky potenciálně propojených hraničních oblastí parenchymu. Následuje segmentektomie, která je v tomto smyslu rozšířenou. Druhou výraznou tendencí je systematická mediastinální lymfadenektomie, která nalezá stále více přívrženců i na západě. A to navzdory dlouhému trvání operace (v průměru 6 hodin) i vyššímu procentu pooperačních komplikací, na prvním místě 3% ischemie bronchiálního pahýlu, prokazatelná bronchoskopicky, s celkovým 1% následné insuficience sutury bronchiálního pahýlu, protože dlouhodobé výsledky tohoto přístupu jsou pozoruhodné: ve výše citovaném K. Kodamově souboru 348 pacientů je pětileté přežití bez známek nemoci 93% při 7% lokálních recidiv u prvního stadia nemoci.

VIDEO-ASISTOVANÁ HRUDNÍ CHIRURGIE (VATS)

Ještě atraktivnější jsou výsledky M. Aoe (Nakayama, Japonsko) který referuje o souboru 64 pacientů resekovaných a lymfadenektomovaných VATS technikou pro plicní karcinom St. I C s 98% pětiletého přežívání. Přesvědčení o tom, že VATS vpravo včetně kompletní mediastinální lymfadenektomie je technicky lépe realizovatelná podporují i další důkazy (zdůrazňovaná potřeba adekvátního instrumentaria). Nicméně setkáváme se často s VATS přístupem k řešení malých periferních plicních nádorů atypickými resekcemi plicní tkáně endoskopickými variantami svorkovače (stapleru), po označení léze pod kontrolou CT s různými modifikacemi vlákno kotvícího háčku k označení oblasti lokalizace léze jak předvedl M. Tsuboi (Tokio). Případné definitivní řešení podle výsledků

histopatologie (Noguchiho klasifikace) otevřeným způsobem s lobektomií, či segmentektomií a systémovou mediastinální lymfadenektomií.

Dalšími novodobými tendencemi jsou radioizotopová 2mCi Tc99 detekce sentinelové uzliny. M. J. Liptay (Evanston, IL, USA) na rozdíl od jiných udává dokonce 92% úspěšnost, nevýhodou je značně dlouhý čas potřebný k detekci, a to až 42 až 160 minut (!). Její obdoba s aplikací patent blue paratumorálně v detekci sentinelové uzliny J. Tiffet (Londýn, V. Británie) je méně úspěšná (75%).

SYNCHROTRONNÍ RADIACE (SR) vzniká za předpokladu, že elektron letí téměř rychlostí světla je vázaný magnetickým polem. Japonské zařízení SPring 8, (Superphoton ring) je 8GeV urychlovač. Může produkovat široký rozsah záření od infračervené přes viditelnou oblast spektra k ultrafialovému a extrémně ultrafialovému a dále měkké i tvrdé rentgenové paprsky.

Experimentální práce spojených týmu Tokyo Medical University a Center for Advanced Science and Technology Hyogo, o níž referují T. Tsuchida a J. Chikawa směřuje k syntéze záměrů všech výše uvedených snah a jejich integraci do jediného diagnostického/potenciálně terapeutického výkonu. V experimentu na zvířeti je zde nativně studována struktura bronchiálního stromu a parenchymu plic až do úrovně plicních sklípků včetně. Reference o diagnostice plicních tumorů vyrazí dech: V časovém odstupu 5 a 20 hodin po aplikaci monoL-aspartylaurochlorinu (AuNP6) s použitím RTG paprsků s energií fotonů 25keV je u nahé myši spolehlivě diagnostikován plicní tumor o průměru 5,1..2,0 nebo také 0,3 mm (tři desetiny milimetru)! Histopatologická charakteristika nádorů je ověřována sekci. Synchronní terapie za použití aurochlorinu je předmětem intenzivního teoretického studia. Stavba SPring 8 stála miliardu dolarů a roční provoz přijde na sto miliónů. Městečko Harima Science Garden City má tisíc stálých obyvatel, povětšinou vědeckých pracovníků s rodinami. Rada zaměstnanců pomocných profesí dojíždí z okolí.

Expertí nejrozumnějších japonských i zahraničních univerzit žijí, tvoří a relaxují Guest House Facilities – The Comfortable Place to Develop Creativity. Pokládají za značně pravděpodobné, že tvář současné medicíny se využitím možností, které toto zařízení nabízí se v průběhu následujících 10-20 let změní.

Hrdinské plavby mezi útesy nástrah pokročilé nemoci zvolna ztrácejí lesk. Vítr vane k jiným břehům. Otočme loď! Je tu čas myslet pozitivně.

Reference:

Lung Cancer, Journal of the International Association for the Study of Lung Cancer, Vol.29, Supplement 1,2, September 2000, Elsevier Publ.

PALLIATIVE CANCER CARE COURSE (ESMO)

PETRAKOVA, VETCHA, PALACOVA, ONDRAEKOVA

Ve dnech 8. až 10. září jsme se zúčastnily kursu Palliative cancer care v Budapešti pořádaným ESMO. Tuto možnost jsme uvítaly zejména proto, že v naší republice koncepce oboru „paliativní medicína“ teprve vzniká.

První den kursu byl věnován hlavním myšlenkám, struktuře a organizaci paliativní péče. Hlavním přednášejícím byl profesor paliativní medicíny Geoff Hanks z Bristol Oncology center z Anglie. WHO definuje paliativní péči jako aktivní komplexní péči o pacienta, jehož nemoc nereaguje na kurativní terapii. Cílem je dosažení co nejlepší možné kvality života pacienta a jeho rodiny / WHO 1990/. Důraz je kladen na holistický přístup k pacientovi, jehož podstatou je komplexní pohled nejen na symptomy nemoci, ale i na psychosociální a duchovní faktory. Předpokladem poskytování takovéto péče je tedy interdisciplinární pracovní tým s určitou nepodkročitelnou úrovní znalostí. Základ týmu tvoří: lékař, zdravotní sestra, sociální pracovník a psycholog. V rozšířeném týmu pracuje navíc rehabilitační pracovník, dietní sestra, duchovní a dobrovolníci. Prakticky fungují různé modely poskytování paliativní péče: v lůžkovém zařízení, formou domácí péče, denní stacionáře nebo prostřednictvím nemocničního paliativního týmu.

Program druhého dne byl zaměřen na kontrolu symptomů. Byly probrány obecně užívané terapeutické postupy. Zajímavé byly informace o zkušenostech s analgetickými preparáty v ČR dosud nedostupnými jako je oxykodon, hydromorfon a sublinguální fentanyl, dále zkušenosti s použitím ketaminu u neuropatické bolesti.

Třetí den byl věnován komunikaci a dalším psychickým faktorům v každodenním kontaktu lékaře s těžce nemocnými pacienty. Dr. Muszbek, koordinátorka hospicového hnutí v Maďarsku, podrobně rozebrala otázku sdělování nepříznivých zpráv nemocnému. Hlavním principem je vzájemný vztah lékaře a pacienta. Musí být založen na vzájemné důvěře, kterou podporuje pravdivost rozhovoru a a kterou lež ničí. Proto je nutné pacientovi nelhat, ale zároveň se vyvarovat „bezohledného“ sdělování pravdy.

Musíme si uvědomit, že jako lékaři máme tendenci vyhýbat se obtížným situacím, protože se bojíme nejen pacientových otázek a emocionálních reakcí, ale zároveň i svých vlastních nezvládnutých reakcí. Můžeme se sice cítit bezmocní, ale je třeba mít na paměti, že pacient se cítí ještě bezmocnější. Musíme si přiznat, že pokud říkáme, že chceme ochránit pacienta před těžkou pravdou, můžeme to být ve skutečnosti právě my, koho chceme podvědomě ušetřit. Rovněž to, že tím, že pacienta nebudeme informovat, nezabráníme dalšímu vývoji onemocnění.

Přednáška Dr. Muszbek byla pro nás oslovující a proto uvádíme hlavní body:

1. Pamatovat na vhodné prostředí rozhovoru (soukromí, dostatek času bez rušení, to, že „si spolu sedneme“, znamená pro pacienta, že mám čas).
2. Ujasnit si, co pacient ví a co chce vědět, aby informace skutečně odpovídaly jeho potřebám. Nikdy nepodávat víc informací, než chce slyšet. Pokud naznačuje přímo nebo nepřímo, že nechce znát pravdu o zhoubné povaze jeho onemocnění, je nebezpečné mu ji nutit. Jen málo pacientů v tomto postoji setrvává trvale - zde je na lékaři, aby uměl vést pacienta ve směru reality.
3. Zjistit případně, co pacient rozumí pod pojmem rakovina. Pokud to pro něho znamená pomalé umírání v bolestech a úzkosti, je nutné ho ujistit, že v možnostech dnešní medicíny je zbavit ho bolesti i jiných projevů nemoci, které se mohou v průběhu objevit.
4. Často je užitečné použití „otevřených otázek“: např. se můžeme pacienta zeptat, co vidí jako možnou příčinu svých potíží, jestli se bojí o svůj život apod.
5. Nikdy nebrat pacientovi naději, po sdělení je důležité říci něco pozitivního
6. Dát dostatek času na přijetí informace a její zpracování. Poskytnout možnost, aby sám došel k vlastnímu závěru.
7. Připustit emocionální reakce - nepodporovat jen pozitivní ale i negativní emoce jako je pláč, hněv...
8. Užívat jednoduchý jazyk a zpětně si ověřovat, zda byla informace pochopena a přijata. Nepodceňovat znalosti pacienta o onemocnění a brát ohled na jeho přesvědčení a mentální schopnosti.
9. Věnovat pozornost jak svým, tak i pacientovým neverbálním projevům - naše neverbální komunikace by měla být v souladu s tím, co říkáme!
10. Nebát se mlčení.
11. Mít odvahu říci: „nevím.“

Prof. Razavi z Belgie se zabýval možnostmi zlepšení komunikace. Potvrdil, že je nereálné očekávat od zdravotníků, že budou schopni tohle všechno kvalitně vykonávat, pokud jim chybí základní psychologické zkušenosti a komunikační dovednosti. Částečně je to dáno tím, že odborné vzdělávání se soustředí především na „technickou stránku“ zdravotní péče. Navíc dnešní medicína a onkologie zvláště čelí exponenciálnímu růstu vědeckých znalostí, což přináší další obtíže v rozhodovacím procesu a nové etické problémy. Na onkologa jsou kladeny velké nároky po stránce odborného růstu, administrativy, kritických rozhodnutí, komunikace s nemocnými, pacienty a jejich příbuznými. To vše může časem vést až k syndromu vyhoření.

Profesor Razavi prezentoval výukový program (Psychological training program s PTP), který má za cíl zlepšit vybavenost zdravotnických pracovníků pro komunikaci s pacienty a tím následně dosáhnout vyšší úroveň zdravotní péče a předcházet syndromu vyhoření. PTP mohou mít různou podobu (jednodenní, týdenní až dvouleté studijní programy). Jejich bezprostředním výsledkem je dobrá komunikace. Bohužel, hlavní překážkou realizace těchto kurzů (jistě nejen v Belgii) je skepse zdravotníků k jejich smysluplnosti.

rejstřík

JMENNÝ REJSTŘÍK:

Adam, Z 35/2
Adler, J 159/5
Anton, M 126/4
Bělohávek, O 175/6
Benedík, J 187/6
Beška, F 193/6
Blašková, G 96/3
Bouchal, J 55/S2
Bourková, L 159/5
Brázdová, Z 8/S1
Bražinová, S 33/S2
Cetkovský, P 17/1
Coufal, O 116/4, 143/5, 37/S2, 62/S2
Crhová, L 194/6
Cwiertka, K 103/4, 107/4, 4/S2, 10/S2, 33/S2, 58/S2
Čadová, I 25/S1
Dammak, A 96/3
Dečkov, I 96/3
Dembická, D 91/3
Dendis, M 187/6
Diehl, V 52/2
Dienerová, M 96/3
Dlask, K 194/6
Doubek, M 27/1
Doubek, M 159/5
Drabant, Š 96/3
Dudorkinová, D 43/S2
Dušek, L 159/5, 22/S2, 30/S2, 49/S2
Dvořáková, D 159/5
Džubák, P 33/S2, 55/S2
Eliáš, B 122/4, 131/4
Faber, E 159/5
Fait, V 136/4
Feketová, G 33/S2
Feketová, M 37/S2
Feldt, D 52/2, 88/3
Fiala, J 8/S1
Filip, S 58/2
Fínek, J 175/6
Fraňková, H 199/6
Gažová, S 79/3
Gojová, L 33/S2
Hajdúch, M 103/4, 107/4, 143/5, 183/6, 2/S2, 4/S2, 10/S2, 22/S2, 30/S2, 33/S2, 37/S2, 39/S2, 55/S2, 58/S2
Hájek, R. 42/2, 159/5
Hanke, I 2/S2
Haruštiaková, M 96/3
Hejlová, N 7/1
Hoch, J 151/5
Holoubek, I 21/S1, 25/S1
Horváth, R 187/6
Hrubá, D 2/S1, 17/S1
Hu_ek, K. 48/2
Chabroňová, I 79/3
Cháňová, M 3/1
Chumchalová, J 2/S2, 18/S2, 49/S2
Churý, Z 7/1
Indrák, K 159/5
Janiček, P 143/5
Janků, F 167/5
Janošíková, A 33/S2, 39/S2
Janoušek, M 43/S2
Janovská, E 159/5
Jarošová, M 183/6
Javorka, K 131/4

Jindra, P 17/1
Jurga, L 96/3
Kadaňka, Z 155/5
Kala, M 103/4, 107/4, 33/S2
Kašpárek, I 22/S2, 33/S2
Kiss, I 37/S2, 62/S2
Klabusay, M 27/1, 159/5
Kleibl, Z 167/5
Klein, J 33/S2, 55/S2
Kleinová, J 7/1
Klener, P 175/6
Kliment, J 122/4, 131/4
Kocák, I 143/5
Kocáková, I 37/S2, 62/S2
Kočová, J 52/2
Kolář, Z 55/S2
Kolářová, M 167/5, 31/S1, 34/S1
Kolek, V 33/S2, 55/S2
Koptíková, J 22/S2
Kořístek, Z 159/5
Koutecký, J 3/1
Kouzmina, G 33/S2, 37/S2
Kovářík, J 30/1, 2/S2, 18/S2, 49/S2
Kozák, JT 5/S1
Krahulcová, E 42/2, 159/5
Král, V 55/S2
Král, Z 35/2, 33/S2
Krásná, L 43/S2
Kubáčková, K 22/1, 151/5
Kudela, M 58/S2
Kuglík, P 159/5
Kupka, K 175/6
Lauerová, L 30/1
Linke, Z 22/1
Ludková, A 22/S2, 33/S2, 55/S2, 58/S2
Lukáš, Z 126/4
Lupták, J 131/4
Lžičarová, E. 48/2
Macek, P 191/6
Macháček, J 58/S2
Maláska, J 116/4
Malinová, B 52/2
Marečková, J 31/S1
Mareschová, I 159/5
Marková, J 52/2, 74/3
Matouš, B 167/5
Matoušková, E 43/S2
Mayer, J. 42/2, 159/5
Medková, V 58/2
Mihál, V 183/6, 2/S2, 4/S2, 10/S2, 33/S2, 39/S2, 55/S2, 58/S2
Michálek, J 187/6
Minařík, J 58/S2
Mirossay, I 1/S2
Mistřík, M. 79/3
Mojžiš, J 1/S2
Müller, H 83/3
Navrátil, M 27/1
Navrátil, P 191/6
Nenutil, R 126/4
Nosková, V 4/S2, 10/S2, 22/S2, 33/S2, 37/S2, 39/S2, 55/S2, 58/S2
Novák, J 193/6
Novák, Z 39/S2
Novotný, J. 3/1, 167/5
Oltová, A 159/5
Ondračková, A 201/6
Ondrák, M 143/5
Ondruš, I 96/3

Palácová, M 201/6
Penka, M 42/2, 159/5
Petráková, K 201/6
Petrůželka, L 167/5, 43/S2
Pilka, R 33/S2, 58/S2
Pospíšilová, D 39/S2
Pospíšilová, Š 13/1
Prausová, J 22/1, 151/5
Regner, B 134/4, 30/S2
Rejthar, A 126/4
Sakalová, A 79/3
Salajka, F 63/2
Sedláček, P 194/6
Skříčka, T 201/6
Slabý, J 175/6
Smišek, P 194/6
Soumarová, R 61/2
Starý, J 194/6
Stehlík, D 33/S2
Střiteský, J 52/2
Šafařová, M 33/S2, 39/S2
Šimíčková, M 198/6
Široký, P 7/1
Škarda, J 55/S2
Škopek, P 17/1
Škultěty, J 79/3
Škultětová, D 79/3
Šrámková, L 194/6
Štěřba, J 91/3, 112/4
Štourač, P 155/5
Švébišová, H 58/S2
Švihra, J 131/4
Talač, R 143/5, 2/S2
Tichý, T 55/S2
Tomášek, J 62/S2
Tomaškin, R 122/4
Trněný, M 175/6
Trojanec, R 33/S2
Vagunda, V 136/4, 143/5
Vaňásek, J 58/2
Vašků, V 35/2
Vávra, V 194/6
Veselský, Z 191/6
Vetchá, H 201/6
Vinklárková, J 159/5
Vít, M 31/S1
Vítek, P 88/3
Vojtěšek, B 13/1, 126/4
Vorel, M 37/S2
Vorlíček, J 159/5
Všianská, M 196/6
Vyzula, R 71/3, 116/4, 143/5, 37/S2, 62/S2
Zámečník, J 88/3
Zavřelová, M 34/S1
Zlámalíková, V 22/S2
Žáčková, D 159/5
Žaloudík, J 98/3, 116/4, 143/5, 2/S2, 33/S2, 37/S2, 62/S2

VICNÝ REJSTŘÍK:

akutní leukémie 194/6
antibakteriální profylaxe 17/1
ARDS 194/6
biopsie prostaty 131/4
c-erb-2 167/5
dětské nádory 3/1, 91/3, 112/4, 39/S2
docetaxel 22/1
embryonální nádory 3/1

epiduální nádory 61/2
estrogeny 25/S1
farmakogenetika 183/6
febrilní neutropenie 187/6
galliová scintigrafie 177/6
genová instabilita 183/6
hemopoetické růstové faktory 91/3
Hodgkinova choroba 52/2, 74/3, 88/3, 177/6
hormonální terapie 58/2, 71/3
hubnutí 63/2
chemoresistence 116/4
chemoterapie 3/1, 112/4
chronická lymfatická leukémie 7/1
chronická myeloidní leukémie 42/1, 159/5
in situ hybridizace 126/4
infekce 35/S1
karcinom čípku děložního 126/4
karcinom pankreatu 167/5
karcinom plic 83/3, 37/S2, 55/S2
karcinom prostaty 122/4, 131/4
karcinom prsu 22/1, 58/2, 71/3
kolorektální karcinom 116/4, 151/5, 175/6, 37/S2
kouření 2/S1, 5/S1
kožní T lymfomy 35/2
K-ras 167/5
léková rezistence 2/S2
Letrozol 71/3
maligní melanom 96/3, 136/4, 46/S2
MDR 4/S2, 10/S2
molekulární genetika 151/5
mozkové nádory 3/1, 103/4, 107/4, 112/4
mykózy 187/6
nádory ledviny 48/1, 191/6
neuronové sítě 134/4
non-Hodgkinův lymfom 7/1, 27/1
ovariální karcinom 58/S2
p21 13/1
p53 13/1
papilomavirus 126/4
paraneoplastické neurologické syndromy 155/5
plasmocytom 7/1
polymerázová řetězová reakce 187/6
profesionální expozice 31/S1
průtoková cytometrie 27/1
PSA 122/4
radioterapie 3/1, 61/2
Raltitrexed 175/6
regionální chemoterapie 83/3
sarkomy měkkých tkání 143/5, 37/S2
testování chemorezistence 18/S2, 22/S2, 30/S2, 33/S2, 37/S2, 43/S2, 49/S2, 55/S2, 58/S2, 62/S2
transplantace kostní dřeně 17/1, 42/2
transplantace periferních kmenových buněk 159/5
tymidilátsyntáza 116/4, 175/6
výživa 8/S1
Waldenströmová makroglobulinémie 79/3
životní prostředí 17/S1, 21/S1

onkologické společnosti

ZAPIS Z 13. ZASEDÁNÍ VÝBORU ČOS KONANÉHO DNE 12. 12. 2000

A) Kontrola zápisu: výbor zápis z 12. zasedání schválil.

1. Prof. Koutecký vpracuje do dalšího zasedání stanovisko k péči o adolescenty v onkologii pro MZČR.
2. Doc. Žaloudík podal informaci o jednáních mammografickém screeningu.
3. Hostem zasedání byl prof. MUDr. F. Antoš, DrSc. – chirurgická klinika FN Bulovka. Prof. Antoš podal vysvětlení své žádosti na MZČR o finanční podporu zřízení centra pro léčbu nádorů peritonea. Výbor zaujal následující stanovisko: Podporuje koncentraci těchto výkonů na specializovaném pracovišti FN Bulovka, a uznává potřebu jistých finančních prostředků, nemění však své záporné stanovisko k vybudování centra zabývajícího se pouze touto metodou.

B) Korespondence:

1. Náместek ministra zdravotnictví MUDr. A. Malina žádá o vyjádření výboru k žádosti zřízení PET centra ve FN Brno. Výbor podporuje vznik druhého centra v ČR. Odpoví prof. Klener.
2. Liga proti rakovině požádala výbor o jmenování zástupce ČOS do výběrové komise pro rozdělení finančních prostředků získaných prostřednictvím nadace běhu Terryho Foxe. Výborem byla jmenována prim. Jelínková. Odpoví prof. Klener.
3. Projekt HOPE – PhDr. H. Jungová požádala výbor o jmenování odborného garanta pro konzultaci témat k projektu setkání mladých specialistů v onkologii ze zemí východní Evropy. Jmenován byl prof. Vorlíček, který zašle odpověď.
4. MUDr. J. Novotný požádal výbor o převzetí záštity, kontrolu programu a jmenování odborného garanta pro IV. Setkání Klubu mladých onkologů, které se koná 8.–10. června 2001 na téma: *Sarkomy měkkých tkání, endokrinní nádory, prevence nádorů*. Výbor program schválil, záštitu nad tímto setkáním přebírá a odborným garantem byl jmenován doc. Petruželka.
5. RNDr. P. Kozel zaslal k posouzení překlad manuálu PRO KLINICKÝ VÝZKUM A LÉČBU RAKOVINY PRSU, 4. vydání, PRACOVNÍ SKUPINA PRO RAKOVINU PRSU PŘI EORTC, vydáno při příležitosti 2. Evropské konference o rakovině prsu, Brusel, 26.–30. září 2000. Výbor kladně hodnotí tuto aktivitu a podporuje distribuci české verze členům ČOS.
6. Mgr. V. Mazánková zaslala výboru překlad V. vydání TNM klasifikace v elektronické podobě. Bude zveřejněno na www.linkos.cz
7. Prof. MUDr. S. Tůma, CSc. MZČR informoval o akceptování návrhu dalšího vzdělávání v onkologii, podaný výborem ČOS. Byl plně respektován v návrhu prováděcí vyhlášky k zákonu o způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání.

8. Prezident ČLK MUDr. D. Rath požádal výbor o odpověď na dopis manželů Vlčkových, týkající se „metody devitalizace nádoru“. Odpoví prof. Klener.

9. Zdravotní výbor Parlamentu ČR poslankyně Doc. M. M. Emmerová, CSc. Zaslala soubor reakcí na pořad Klekání s problematikou týkající se „metody devitalizace nádoru“ a žádá o další případné zprávy o vývoji této kauzy.

C) Růz

1. Doc. Žaloudík informoval výbor o podání žádosti chirurgické sekce ČOS o přijetí do World Federation of Surgical Oncology Societies. Výbor schválil žádost o sponzorování vstupního a ročního poplatku.
2. Doc. Petruželka informoval výbor o změně termínu ko VI. dne profesora Vladimíra Staška. Nový termín konání konference je 27. března 2001 (úterý) na téma Možnosti predikce radiosenzitivity, využití v praxi. Radioterapie mozkových nádorů dospělého věku včetně metastáz.
3. Kurz ČLK ve spolupráci s ČOS Současné přístupy k léčbě byl přesunut na rok 2001. Termín konání sobota 21. dubna 2001
4. Prof. Vorlíček informoval výbor o změně kategorií vinorelbinu a gemcitabinu na „X“. Žádost o změnu kategorizace erythropoetinu výbor podporuje. Odpoví Doc. Petruželka.
5. Výše členského poplatku členů ČOS se nemění – důchod a středoškolští 60,- Kč, ostatní 100,- Kč. Výše příspěvku za členství v ČLS JEP 150,- Kč. Na ČLS JEP zaslal prim. Fischer.
6. Soutěž o podporu onkologického výzkumu onkologů dle let o 3x 50 000,- Kč vypsanou firmou Galena prodlužuje termín pro zaslání přihlášky do konce prosince 2000. Přihlášky zasílejte na sekretářku ČOS: stručný popis výzkumu ve formě grantové přihlášky, stručný životopis. Přihlášky budou vyhodnoceny na dalším zasedání výboru ČOS.
7. Od 1.1.2001 má výbor ČOS novou sekretářku paní Schweinerovou. Adresa: sekretářka ČOS ČLS JEP, VFN 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, tel: (02) 2496 2034, e-mail: tomdag@vfn.cz

D) Přijetí nových členů:

1. MUDr. Radek Pejčoch, FN Brno
 3. MUDr. Bohdan Šmajer, FN Brno
 4. MUDr. Iva Zdražilová, FN Olomouc
 5. MUDr. Helena Čoupková, FN Brno
 7. MUDr. Libor Vyskočil, FN Brno
- Členství ruší Ing. Karel Müller.

F) Termín dalšího zasedání je 13. února 2001 v 9.30 hod., I. interní klinika 1. LFUK VFN, Praha.

V Praze dne 12. prosince 2000.

Za ČOS:

doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., vědecký sekretář
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., předseda