

VYDÁVÁ
ČESKÁ
LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ

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

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

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

Vychází 6krát ročně

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Podávání novinových zásilek
povoleno Oblastní správou pošt Brno
čj: P/2-3057/94
ze dne 6. 9. 1994

F 5158 Miš 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
NĚMEC JAROSLAV
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
KLAŠTERSKÝ 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
PETRUŇELKA 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

Přehled

Fínek J.	
Raltitrexed v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu	175
Slabý J., Trněná M., Kupka K., Bělohávek O., Klener P.	
Využití funkčních zobrazovacích metod – galliové scintigrafie a pozitronové emisní tomografie – u nemocných s maligním lymfomem	177
Mihál V., Hajdúch M., Jarošová M.	
Vliv genetického pozadí na účinnost/toxicitu současné protinádorové chemoterapie	183

Původní práce

Michálek J., Horvath R., Dendis M., Benedík J.	
Rychlý záchyt invazivní mykotické infekce s využitím metody polymerázové řetězové reakce u dětí se zhoubným onemocněním	187
Macek P., Veselský Z., Navrátil P.	
Chromofobní karcinom nativních ledvin u pacientů po transplantaci kadaverozní ledviny	191

Sdělení

Vávra V., Crbová L., Špánková L., Smíšek P., Sedláček P., Starý J., Dlask K.	
ARDS jako komplikace léčby akutní leukemie u dětí	194

Zprávy

Všianská M.	
Zpráva ze studijního pobytu v Cross Cancer Institute v Edmontonu	196
Šimíčková M.	
Zpráva z 28 sjezdu mezinárodní společnosti pro oncodevelopmentální biologii a lékařství	198
Fraňková H.	
Zpráva z mezinárodní konference Controversies in VTE Management, Budapest	199
Petráková, Vetchá, Palácová, Ondráčková	
Zpráva z kurzu Palliative Cancer Course (ESMO)	201
Skříčka T.	
Zpráva z VIII. národního kongresu Italské koloproktologické společnosti	201

Informace

Beška F., Novák J.	
5 vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů	193

Onkologické společnosti	203
--------------------------------	-----

CONTENTS**Reviews**

Fínek J.	
The Role of Raltitrexed in the Treatment of Advanced Colorectal Carcinoma	175
Slabý J., Trněná M., Kupka K., Bělohávek O., Klener P.	
Functional Image Methods Utilisation – Gallium Scintigraphy, Positron Emission Tomography – in Patients with Malignant Lymphoma	177
Mihál V., Hajdúch M., Jarošová M.,	
Influence of Genetic Background on Effectiveness/Toxicity of Current Anticancer Therapy	183

Original Papers

Michálek J., Horváth R., Dendis M., Benedík J.	
Rapid Detection of Invasive Mycotic Infection Using Polymerase Chain Reaction in Children with Cancer	187
Macek P., Veselský Z., Navrátil P.	
Chromophobe Carcinoma of Native Kidney in Patients after Cadaveric Renal Transplantation	191

Notification

Vávra V., Crbová L., Špánková L., Smíšek P., Sedláček P., Starý J., Dlask K.	
ARDS as a Complication of Acute Leukemia and MDS Treatment in Children	194

Report

Všianská M.	
Report from the Research Stay in Cross Cancer Institute in Edmonton	196
Šimíčková M.	
Report from the 28 th Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine	198
Fraňková H.	
Report from the International Conference Controversies in VTE Management, 17-18 September, Budapest	199
Petráková, Vetchá, Palácová, Ondráčková	
Report from Palliative Cancer Course (ESMO)	201
Skříčka T.	
Report from the VII th National Congress of the Italian Coloproctological Society	201

Information

Beška F., Novák J.	
The fifth edition of the TNM Classification of malignant tumours – the Czech translation	193

Oncological Societies	203
------------------------------	-----

RALTITREXED V LÉČBĚ POKROČILÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

THE ROLE OF RALTITREXED IN THE TREATMENT OF ADVANCED COLORECTAL CARCINOMA

FÍNEK J.

ODDĚLENÍ ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FAKULTNÍ NEMOCNICE V PLZNI

Souhrn: Ve vyspělých zemích představuje kolorektální karcinom třetí nejčastější malignitu u mužů po nádorech plic a prostaty, u žen je na druhém místě po nádorech prsu. Je prokázáno, že nemocní s pokročilým kolorektálním karcinomem profitují z podání chemoterapie. Raltitrexed představuje alternativu ke standardnímu 5-fluorouracilu jako prvoliniové léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu s výhodou krátkodobé intravenózní infuze, v třítydenním režimu, se zvládnutelnou toxicitou. Studie III. fáze prokázaly, že objektivní odpověď je srovnatelná pro monoterapii raltitrexedem a režimy 5-fluorouracil/leukovorin. Raltitrexed je velice nadějným preparátem pro kombináční léčbu.

Klíčová slova: pokročilý kolorektální karcinom, chemoterapie, thymidilát syntetáza, léčebná odpověď, toxicita

Summary: In developed countries, colorectal cancer is the third most common cancer, after lung and prostate cancer in men, and second after breast cancer in women. It is recognized that chemotherapy offers benefits for patients with advanced colorectal carcinoma. Raltitrexed is an alternative to standard 5-fluorouracil for the first line chemotherapy of advanced colorectal carcinoma with the advantage of a short intravenous infusion administration in 3 weekly schedule with manageable toxicity profile. Phase III studies have demonstrated that objective response rates are comparable for raltitrexed monotherapy and 5-FU/leucovorin regimens. Raltitrexed is a potentially attractive agent for use in combination therapy.

Key words: Advanced Colorectal Carcinoma, Chemotherapy, Thymidilate Synthetase, Response Rate, Toxicity

Ve vyspělých průmyslových zemích je u mužů kolorektální karcinom po plicních nádorech a nádorech prostaty třetím nejčastějším maligním onemocněním, u žen je na druhém místě po karcinomu prsu. V roce 1990 bylo v Evropě hlášeno přibližně 170 000 nových případů a přes 90 000 úmrtí.[3] V České republice podle údajů ÚZIS v roce 1996 onemocnělo zhoubným novotvarem tlustého střeva 1832 mužů a 1796 žen, zhoubným novotvarem konečníku, rektosigmoideálního spojení a řiti 1 780 mužů a 1 159 žen. Incidence obou těchto novotvarů byla u mužů 72,0 a 55,2 u žen, její růst není ale již tak vysoký, jako byl na počátku 90 let.[1] Histologicky se jedná v 95 % o adenokarcinomy s různým stupněm diferenciací, které se šíří zprvu lokálně a lymfatickou cestou, teprve později zakládají žilní cestou vzdálené metastázy.

Randomizované studie - chemoterapie versus best supportive care, prokázaly účelnost podání chemoterapie u pokročilého kolorektálního karcinomu.[8] Také prokázaly, že asymptomatické nemocní s kolorektálním karcinomem žijí déle a s vyšší kvalitou života, je-li chemoterapie nasazena ihned po diagnóze onemocnění proti těm, kteří jsou léčeni až po nástupu symptomů.[6] Standardním léčebným postupem v adjuvantní léčbě kolorektálního ca je kombinace 5-fluorouracilu (5-FU) a leukovorinu (Mayo režim) po dobu 6 měsíců v bolusovém podání. Pro pokročilý kolorektální karcinom se používá kombinace bolusu a kontinuálního podání 5-fluorouracilu (5-FU) modulovaného leukovorinem (De Gramontův režim), či kontinuální infuze 5-FU po několik týdnů až měsíců (Lokichův režim), či kombinace leukovorinu, 5-FU s irinotekanem.

Efekt protinádorové chemoterapie u pokročilého kolorektálního karcinomu je vždy paliativní, ovšem může

přinášet účinnou úlevu od symptomů a prodlužovat přežití nemocných.

Raltitrexed (Tomudex®) je nové cytostatikum v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu. Je specifickým inhibitorem thymidilát syntetázy, který se váže na její folátovou stranu. Raltitrexed je in vitro aktivně transportován do buněk a tam rychle metabolizován na polyglutamáty. Tyto metabolity jsou silnějšími inhibitory thymidilát syntetázy než vlastní raltitrexed. V buňce jsou retinovány déle než 24 hodin, což se projeví v mnohonásobně zesíleném účinku na thymidilát syntetázu. [4]

Jinými antimetabolity je thymidilát syntetáza inhibována pouze zprostředkovaně, 5-FU, který působí jiným mechanismem než raltitrexed, účinkuje přes metabolit FdUMP (5-fluoro-2-deoxyuridin-5-monofosfát), který se váže na uridinovou část thymidilát syntetázy.

Dávkování:

Raltitrexed se podává jednou za 3 týdny v 15minutové infuzi v dávce 3 mg/m².

Tím je předurčen k ambulantnímu podání.

Raltitrexed fáze III klinického zkoušení u kolorektálního karcinomu, (komparativní) studie srovnání se standardním FUFA režimem.

Celý program studií III. fáze se sestával ze tří velkých, randomizovaných, open label, multicentrických studií.[2] Tyto studie zahrnovaly srovnání účinku raltitrexedu v dávce 3 mg/m² i. v. každé 3 týdny se dvěma standardními léčebnými schématy:

- a) 5-FU a nízkodávkovaný leukovorin - „Mayo” režim
- b) 5-FU s vysokodávkovaným leukovorinem - „Machover” režim. Všechny studie dospěly k minimální době sledování,

pro bezpečnost léčby 9 měsíců a 12 měsíců pro sledování přežití nemocných.

Dávkování cytostatik ve zmíněných studiích:

Raltitrexed: 3 mg/m² každé tři týdny

Mayo režim: 5-FU 425 mg/m² plus leukovorin 20mg/m² po 5 dnů v týdnech 0, 4 a 8, dále každých 5 týdnů

Machover režim: 5-FU 400 mg/m² plus leukovorin 200 mg/m² po 5 dnů, každé 4 týdny

Ve studii číslo 3 (tabulka 1) bylo raltitrexedem léčeno 222 nemocných versus 212 nemocných léčených Mayo režimem, ve studii číslo 10 (tabulka 1) bylo léčeno 217 nemocných raltitrexedem proti 200 nemocných léčených Mayo režimem (v této skupině byl původně zahrnut raltitrexed v dávce 4mg/m², tato dávka byla změněna na 3 mg/m² pro neočekávanou toxicitu) a nakonec ve studii číslo 12 (tabulka 1) raltitrexed versus Machover režim bylo léčeno 245 nemocných raltitrexedem a 244 kombinací 5-FU a vysoce dávkovaného leukovorinu. Celkem bylo léčeno

Dosažené odpovědi ve fázi III klinického zkoušení raltitrexedu v jednotlivých léčebných ramenech

Číslo studie	Léčba	Objektivní odpověď (%)	P
3	raltitrexed 5-FU a low dose LV 2	19	0.48
		17	
10	raltitrexed 5-FU a low dose LV	14	0.60
		15	
12	raltitrexed 5-FU a high dose LV	19	0.90
		18	

raltitrexedem 684 nemocných.

Výsledky III fáze klinického zkoušení raltitrexedu versus 5-FU a leukovorin jsou následující:

Objektivní odpovědi bylo dosaženo ve skupině léčené raltitrexedem od 14 % do 19%, což je shodné s dosaženou odpovědí 18% 5-FU s níže dávkovaným či vysokodávkovaným leukovorinem (LV). Kompletní odpovědi bylo dosaženo u 1 % až 4 % nemocných a částečné odpovědi ve 12 % až 16 % nemocných v obou ramenech.

Následující data ukazují, že raltitrexed je stejně účinný jako kombinace 5-FU a leukovorin, měřeno objektivní odpovědí. [5] [7] [9]

Medián přežití se pohyboval od 9,7 do 10,9 měsíců u nemocných ve studii s raltitrexedem, a od 10,2 do 12,7 měsíců u nemocných léčených 5-FU a LV. Studie srovnávající toxicitu režimů na bázi 5-FU a LV s raltitrexedem ukázaly, že počet toxických reakcí WHO III a IV byl ve skupině s 5-FU a LV vyšší. Více nemocných ve skupině s raltitrexedem bylo léčeno bez časového posunu cyklů a bez nutnosti redukovat dávku.

Podání raltitrexedu bylo spojeno s nižším výskytem závažné (WHO III a IV) mukozitidy proti 5-FU + LV režimům, s nižší incidencí leukopenie stejné závažnosti. Ve všech třech jmenovaných studiích nebylo signifikantního rozdílu ve výskytu diarehy stupně III a IV dle WHO. Ve dvou ze třech studií byla léčba raltitrexedem spojená s vyšší incidencí vzrůstu jaterních transamináz stupně WHO III a IV, než v kombinacích 5-FU + LV. Anémie byla častější v jedné studii s raltitrexedem. Všechny studie prokázaly bez rozdílu stejný paliativní efekt, tedy zlepšení stavu výkonnosti a váhy nemocného.

Závěr těchto studií říká, že raltitrexed prokázal jasnou aktivitu v monoterapii u pokročilého kolorektálního karcinomu, s nízkou a terapeuticky zvládnutelnou toxicitou. Zkušenosti s proběhlými studiemi (PETACC-1) ukazují, že zvláště u starších nemocných se sníženou funkcí ledvin se mohou objevit závažné hematologické komplikace (febrilní neutropenie). Proto vyšetření sérového kreatininu je jednou ze základních podmínek bezpečného podávání preparátu.

Zkušenosti s kombinací léčbou byly zatím získány v první a druhé fázi klinického zkoušení. Zatím se velice nadějně se jeví kombinace s oxaliplatinou, kde u chemonaivních nemocných jsou údaje o 59,3 % celkové odpovědi, či kombinace raltitrexedu s irinotekanem, kde je u silně předléčených nemocných celková odpověď 20 %. Dále se zkoušejí kombinace raltitrexedu s 5-fluorouracilem jak ve formě bolusu, tak 24hodinové infuzní léčbě, kombinace s karmofurem (orální derivát 5-FU) a tegafur-uracilem (UFT). V České republice se připravuje registrace raltitrexedu pro chemoterapii pokročilého kolorektálního karcinomu v monoterapii. Dle uvedených studií je stejně účinný jako kombinací režimy 5-FU a leukovorin. Tolerance je zřetelně vyšší, než u jinak ze zkušeností málo toxického schématu FU-FA, když má prokazatelně nižší procento mukozitid a leukopenií.

Raltitrexed je zejména určen pro nemocné s pokročilým kolorektálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu, kteří budou tímto jednoduchým schématem léčeni ambulantně. Je však již dnes jasné, že jeho budoucí uplatnění je v kombinací léčbě.

Literatura

1. Aktuální informace ÚZIS 29/98, 15. 6. 1998.
2. Cunningham D., Zalceberg J. R., Rath U.: Final results of randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Ann Oncol 7, 1996, 961-965.
3. Esteve J., Kricer A., Ferlay J., Parkin D. M.: Facts and figures of cancer in the European Community. International Agency for Research on Cancer 1993.
4. Klener P.: Protinádorová chemoterapie, Galén 1996, 286-287.
5. Kocha W.: 5-Fluorouracil (5-FU) plus interferon alfa 2a (Roferon) vs 5FU plus leucovorin (LV) in metastatic colorectal cancer. Results of multicenter, multinational Phase III study (Meeting abstract). Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 12, 1993, 97.
6. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 10, 1992, 904-911.
7. Scheithauer W., Depisch D., Kornek G.: Randomised comparison of fluorouracil and leucovorin therapy versus fluorouracil, leucovorin, and cisplatin therapy in patients with advanced colorectal cancer. Cancer 73, 1994, 1562-1568.
8. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G. V., Sebesta C., Depisch D.: Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer Br Med J 306, 1993, 752 - 755.
9. Valsecchi R., Labianca R., Cascinu S.: High dose (HD) versus low dose (LD) leucovorin (LLV) as a modulator of 5-day 5-fluorouracil (5-FU) in advanced colorectal cancer !ACC: A GISCAD Phase III study (Meeting abstract). Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 14, 1995, A 457.

VYUŽITÍ FUNKČNÍCH ZOBRAZOVACÍCH METOD – GALLIOVÉ SCINTIGRAFIE A POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE – U NEMOCNÝCH S MALIGNÍM LYMFOMEM

FUNCTIONAL IMAGE METHODS UTILISATION – GALLIUM SCINTIGRAPHY, POSITRON EMISSION THOMOGRAPHY – IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMA

SLABÝ J., TRNĚNÝ M., KUPKA K.¹, BĚLOHLÁVEK O.², KLENER P.

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

¹ ÚSTAV NUKLEÁRNÍ MEDICINY 1. LF UK A VFN, PRAHA

² PET CENTRUM NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA

Souhrn: Maligní lymfomy patří mezi potenciálně léčitelná nádorová onemocnění. Jejich léčba vyžaduje znalost rozsahu základního onemocnění. V řadě situací má morfoloická informace jen omezenou výpovědní hodnotu a kvalitativně odlišný pohled, zprostředkovaný funkčními zobrazovacími metodami, je velmi cenný. V přehledném článku jsou shrnuty indikace, možnosti a limitace funkčních zobrazovacích metod – galliové scintigrafie a pozitronové emisní tomografie.

Klíčová slova: maligní lymfom, galliová scintigrafie, pozitronová emisní tomografie (PET)

Summary: Malignant lymphomas belong to potentially curable neoplastic disorders. Malignant lymphoma extension knowledge is necessary for treatment. In some situations morphological information has only limited value of predication and qualitatively different view mediated by functional image methods is valuable. This review article summarises indications, possibilities and limitations of functional image methods – gallium scintigraphy and positron emission tomography.

Keywords: malignant lymphoma, gallium scintigraphy, positron emission tomography (PET)

Úvod

Maligní lymfomy patří mezi nádorová onemocnění, při jejichž léčbě byly v posledních desetiletích zaznamenány významné úspěchy. U řady pacientů lze současnými terapeutickými postupy dosáhnout úplného vyléčení. Pro volbu optimálního léčebného postupu je důležitá nejen přesná histologická charakteristika tumoru, ale i znalost jeho rozsahu v období stanovení diagnózy a odpověď onemocnění na terapii.

Z neinvazivních radiologických metod je počítačová tomografie vnímána jako jeden ze základních vyšetřovacích postupů. Přináší morfoloickou informaci o rozsahu onemocnění, avšak její výpovědní hodnota je za jistých okolností omezená. (1) Například u pacientů s Hodgkinovou nemocí nemá po ukončení primoterapie průkaz persistence residuální masy v mezihrudí prakticky žádný prognostický význam. (2) Morfoloické zobrazovací metody nedovolují odlišit přetrvávající nádorové onemocnění od jizvící se či nekrotické tkáně. Rozhodování, zda onemocnění je v daném okamžiku aktivní či nikoli, bývá obtížné. Z tohoto pohledu zaujímají funkční zobrazovací metody významné místo při vyšetřování nemocných s maligními lymfomy. V následujícím textu budou shrnuty indikace, možnosti a limitace funkčních zobrazovacích metod – galliové scintigrafie a pozitronové emisní tomografie.

Galliová scintigrafie

Edward a Hayes před 30 lety publikovali práci, ve které první dokumentovali využití galliové scintigrafie při vyšetřování nádorových onemocnění člověka (3). U tří ze čtyř pacientů s Hodgkinovou chorobou prokázali zvýšenou akumulaci radiofarmaka v místech aktivního onemocnění.

V následujícím desetiletí byla galliová scintigrafii věnována značná pozornost. Byla publikována řada studií, které upřesnily indikace a omezení této vyšetřovací metody. V naší republice

se galliové scintigrafii koncem sedmdesátých let systematicky věnovali pracovníci skupiny Morbus Hodgkin pod vedením profesora Dientsbiera. Vyšetření prováděli jednak u pacientů s Hodgkinovou nemocí, jednak u pacientů s karcinomem plic (4). Počátkem devadesátých let byly modifikovány technické parametry metody. Použití vyšších aktivit radiofarmaka (300 – 370 MBq) vedlo ke zvýšení senzitivity a specificity zobrazovaných maligních lézí (5). Kvalitní dvoudetektorové scintilační kamery umožňující jednofotonovou emisní počítačovou tomografii (SPECT) přispěly v posledních letech k lepšímu zobrazení lézí (6).

V současném období je galliová scintigrafie nejčastěji využívána k vyšetřování nemocných s maligními lymfomy. Na některých pracovištích je metoda zařazena do základního vyšetřovacího algoritmu těchto onemocnění.

Při rutinním postupu se nemocnému nitrožilně podává 300 až 370 MBq radiofarmaka. Snímkování scintilační kamerou se provádí 48 – 72 hodiny po aplikaci.

Ionty gallia se střádají v metabolicky aktivních buňkách těla opatřených transferrinovým receptorem. (7) Bylo prokázáno, že pouze buňky, které na svém povrchu exprimují povrchový antigen CD 71 – tedy epitop odpovídající transferrinovému receptoru – jsou gallium avidní (8).

Indikátor aplikovaný do krevního řečiště vytváří po kompetici s ionty železa komplex s plasmatickou bílkovinou transferrinem. Po navázání komplexu na buněčný receptor, dochází k aktivnímu přenosu gallia přes plazmatickou membránu. Ionty se ukládají ve strukturách buněčných lysozomů. V průběhu 24 hodin dochází v buňkách k fixaci gallia a později již nelze ionty odstranit ani za použití chelátů (9).

Za fyziologických podmínek je patrna akumulace radioizotopu v oblasti jater, sleziny, kostní dřeni. Gallium je vylučováno do střev (10).

Existuje řada patologických stavů, které provází zvýšené ukládání galliových iontů ve tkáních. Z nenádorových onemocnění je třeba zmínit záněty jako například bronchopneumonii, aktivní tuberkulosu, dále pak sarkoidosu, plicní fibrosu či benigní hyperplasii thymu. Z nádorových onemocnění je pozitivita galliových scanů charakteristická kromě maligních lymfomů též pro bronchogenní karcinom. Pozitivních bývá až 91 % případů (11) a při negativním scanu, lze s vysokou pravděpodobností předpokládat metastatický původ tumoru. Jedna polovina melanomů a asi 20 % hepatomů a nádorů gastrointestinálního traktu je též gallium avidních. Farmakokinetiku gallia ovlivňuje celá řada faktorů. Jak již bylo zmíněno, je primární gallium-avidita tumoru podmíněna přítomností či nepřítomností transferrinových receptorů na povrchu buněk. Tvorba komplexu s transferrinem, recyklace transferrinového receptoru či ukládání indikátoru do buněčných struktur může být ovlivněno působením řady farmak, zejména cytostatik anebo iontů železa (12, 13). Vazba gallia na plazmatické bílkoviny může být modifikována přebytkem železa uvolněným při hemolyse či krevních převodech (14). Vliv na zobrazitelnost tumoru mají i lokální podmínky jako místní propustnost cévního řečiště pro ionty gallia či bohatost cévního zásobení.

S technickými parametry zobrazovacího zařízení souvisí skutečnost, že na galliovém scanu se zpravidla nepodaří zachytit léze v průměru menší než 1 cm. Z lézí o průměru do 2 cm bývá zobrazitelná pouze jedna čtvrtina. Optimální pro vyšetření jsou léze od 2 do 5 cm, v tomto intervalu vzrůstá senzitivita vyšetření téměř lineárně. Léze větší než 5 cm již zachytitelné být nemusí (15). Příčinou bývá špatné cévní zásobení rozsáhlého tumoru s nekrotickými centrálními partiemi.

Senzitivita vyšetření závisí na vyšetřované lokalitě. Vzhledem k fyziologické akumulaci indikátoru v oblasti jater, sleziny a střev, je vyšetření nadbraniční oblasti spolehlivější než vyšetření oblasti pod bránicí. Nejlepší výsledky vykazuje metoda při zobrazení lézí mediastina. Senzitivita galliové scintigrafie se v této oblasti blíží 95 % při specifitě 80 % (16). Asi o 10 % je senzitivita metody nižší při detekci krční lymfadenopatie. Pro vyšetření uzlin axilárních bývá vyšetření zpravidla jen málo přínosné. Vyšetření oblasti břicha, zvláště při použití planární kamery, lze považovat spíše za orientační. Metoda SPECT umožňuje i v této oblasti rozkrýt sumaci patologických a fyziologických pozitivit (17). Pro posouzení postižení jater a sleziny je vhodné využít jiné zobrazovací metody.

Galliová scintigrafie přináší optimální výsledky, jestliže jsou při plánování jednotlivých vyšetření dodržována základní pravidla.

1. Prvé vyšetření, potvrzující gallium-aviditu konkrétního tumoru, musí být provedeno ještě před započatím léčby.
2. Jednotlivá vyšetření je nutné plánovat v dostatečném odstupu od aplikace cytostatické léčby či aktinoterapie. Novější práce uvádějí jako minimální interval 3 až 4 týdny (18).
3. Těsně před galliovou scintigrafií by nemělo být prováděno NMR s aplikací kontrastní látky gadolinia, která může interferovat s biodistribucí gallia (19).
4. Lékař, který interpretuje galliové scany, by měl mít k dispozici dostatek anamnestických údajů o event. probíhající infekci či dalších skutečnostech, které by mohly výsledek vyšetření modifikovat.

V současném období je galliová scintigrafie u maligních lymfomů využívána ke sledování léčebné odpovědi, rozhodování o aktivitě rezidua, dlouhodobému sledování nemocných a časně diagnostice relapsu. Za významné, avšak stále ještě experimentální, je možné považovat využití galliové scintigrafie k predikci prognosy základního onemocnění.

Rozbor jednotlivých indikací galliové scintigrafie

1. Staging maligních lymfomů

Ke stanovení rozsahu čerstvě diagnostikovaného onemocnění se používá celá řada zobrazovacích metod. Využití galliové scintigrafie v této indikaci se věnovala řada autorů. Výsledky souborných prací McLaughlina a spolupracovníků (20) stejně jako Divizzioho a spol. (21) prokázaly, že galliová scintigrafie v porovnání s počítačovou tomografií či magnetickou rezonancí je pro staging maligních lymfomů vyšetření vesměs nepřínosné, které neovlivní rozhodování o léčebné strategii. Morfologické metody jsou schopny s daleko vyšší přesností určit místa prvotního postižení. Některé další práce však upozorňují na přínos galliové scintigrafie i v této indikaci. Celotělové zobrazení může zachytit postižení kostí či jiných extranodálních lokalit, které při běžném stagingu mohou uniknout pozornosti (22,23). Z tohoto pohledu lze galliovou scintigrafii vnímat jako metodu komplementární k vyšetřením běžně používaným, avšak její hlavní význam před zahájením chemoterapie tkví v ověření gallium-avidity daného tumoru.

2. Průkaz léčebné odpovědi

Z pohledu prognózy nemocného má zásadní význam snaha o co nejpresnější hodnocení léčebného efektu. Front se spolupracovníky posuzoval u 134 konsekutivních pacientů s maligním lymfomem přínos počítačové tomografie a galliové scintigrafie v této indikaci (24). Hodnotitelných bylo 43 nemocných s Hodgkinovou nemocí a 56 pacientů s neHodgkinským maligním lymfomem. S ohledem na výsledky dlouhodobého sledování byla určena prediktivní hodnota vyšetření prováděných po ukončení léčby. Negativní prediktivní hodnota obou metod byla u pacientů s Hodgkinovou nemocí srovnatelná (84 % galliová scintigrafie a 88 % počítačová tomografie), naproti tomu pozitivní prediktivní hodnota se statisticky významně lišila (80 % vs 29 %). U pacientů s neHodgkinskými maligními lymfomy byly zjištěny obdobné výsledky (negativní predikční hodnota 84 % vs 80 % a pozitivní predikční hodnota 73 % vs 35 %). Doba přežití (OS) stejně jako období bez příznaků onemocnění (DFS) byly srovnatelné u pacientů s pozitivním i s negativním nálezem na CT prováděném po ukončení chemoterapie. Naproti tomu skupina nemocných s pozitivním Ga scanem a skupina s negativním Ga scanem vykazovaly statisticky významné rozdíly v obou sledovaných parametrech. Autoři hodnotili galliovou scintigrafii jako dobrý prediktor klinického průběhu onemocnění.

V další studii, která by měla být v této souvislosti zmíněna, bylo vyšetřeno 101 konsekutivních pacientů s Hodgkinovou nemocí (25). Po ukončení léčby byl galliový scan negativní u 97 pacientů, 16 z nich v následném období relabovalo. Negativní prediktivní hodnota vyšetření byla stanovena, obdobně jako v předchozí studii, na 83,5 %. Při separátním hodnocení skupiny pacientů s malým vstupním rozsahem onemocnění (KS I a II) a skupiny s primárně diseminovaným onemocněním (KS III a IV) byl zaznamenán statisticky významný rozdíl – negativní prediktivní hodnota 92,4 % resp. 64,5 %. Zdá se, že metoda má významně vyšší výpovědní hodnotu u nemocných s nižším vstupním rozsahem základního onemocnění.

Po ukončení léčby vykazuje metoda Ga-SPECT v porovnání s planární galliovou scintigrafií vyšší senzitivitu (92 % vs 84 %) i specifitu (98 % vs 96 %) vyšetření (26).

3. Posouzení charakteru reziduálního postižení mediastina
Průkaz viability reziduální masy je spolu s prognostickým aspektem vyšetření nejčastějším tématem prací, zabývajících se galliovou scintigrafií v posledních letech. Po ukončení primoterapie maligních lymfomů postižujících mediastinum, lze přetrvávající reziduální masu prokázat ve 40-80 % případů. (1, 2, 10) Již Radford poukázal na malý prognostický význam tohoto nálezu. (2) Pouze u jedné pětiny nemocných dochází k relapsu a neexistuje vztah mezi velikostí residua a pravděpodobností přetrvávající aktivity základního

onemocnění. Počítačová tomografie, stejně jako ostatní rentgenologické zobrazovací metody, neumožňuje v této situaci odlišit aktivní onemocnění od jizvící se či nekrotické tkáně. Rozlišení charakteru residua je důležité pro prognózu pacienta a zásadním způsobem ovlivňuje rozhodování o dalším terapeutickém postupu. Při průkazu jizvící se tkáně bývá zpravidla léčba maligního lymfomu ukončena. Naproti tomu v situaci, kdy je potvrzena aktivita základního onemocnění, je nutné zvažovat záchrannou chemoterapii či jiný terapeutický postup. Při persistenci residuální masy v mezihrudí je po dokončení léčby doporučováno rutinně provést galliovou scintigrafii. Toto doporučení vychází z výsledků řady autorů. Za velmi instruktivní lze považovat studie, ve kterých byly výsledky galliové scintigrafie porovnány s histologickým vyšetřením residua. Kostakoglu se spolupracovníky retrospektivně hodnotil 30 pacientů s Hodgkinovou nemocí, u kterých po ukončení léčby persistovalo rozsáhlé residuum v mediastinu a na základě tohoto nálezu byli indikováni ke kontrolní mediastinotomii (27). Výsledky galliové scintigrafie se shodovaly s pozitivním histopatologickým nálezem ve 24/25 případech a ve 4/5 případech s negativním. Studií byla prokázána vysoká senzitivita galliové scintigrafie u pacientů indikovaných k histologické verifikaci residua. Obdobných výsledků dosáhl Wienera se spolupracovníky při vyšetření 42 dětských pacientů (28). V řadě dalších studií porovnávali autoři výsledky jednotlivých zobrazovacích metod s klinickým průběhem onemocnění. Ve studii z počátku devadesátých let prokázal Israel specifitu galliové scintigrafie u maligních lymfomů po ukončení léčby 95 % v porovnání s 57 % specifitou počítačové tomografie a 55 % prostého rentgenologického vyšetření (29). Canini se spolupracovníky vyšetřil opakovaně Ga-SPECT, magnetickou rezonanci a počítačovou tomografií celkem 41 pacientů s rozsáhlým vstupním nálezem v oblasti mediastina (30). I tato práce potvrdila, že počítačová tomografie přináší zásadní informace o rozsahu postižení, nedokáže však zachytit změny tkáně v průběhu léčby. Funkční informaci přinesl pouze SPECT a magnetická rezonance za použití kontrastu. Z celkového počtu 92 vyšetření provedených po ukončení léčby byla shoda mezi oběma metodami v 78 případech. Hodnocení 14 rozdílných výsledků prokázalo častější falešnou pozitivitu magnetické rezonance. Metoda není v časném období po ukončení léčby schopna odlišit přetrvávající aktivitu onemocnění od změn, které provázejí léčbu, jako je lokální zánět, granulace tkáně či časný rozvoj fibrosy. Při negativním nálezů byla prediktivní schopnost magnetické rezonance rovna 100 %. Senzitivita Ga-SPECT dosahovala 97,1 % a specifita 91 %. K dalšímu zlepšení výsledků restagingu autoři doporučují kombinaci obou metod, přičemž magnetická rezonance by měla být použita asi půl roku po ukončení léčby. Proti tomuto postupu však stojí nižší dostupnost magnetické rezonance, vyšší cena tohoto vyšetření a v neposlední řadě i jeho značná časová náročnost.

4. Dlouhodobé sledování, časný záchyt relapsu

Po úspěšném ukončení léčby je pravděpodobnost návratu onemocnění u maligních lymfomů relativně vysoká, zejména v prvních třech letech po dosažení remise. Asi u jedné čtvrtiny nemocných se relaps projeví v jiných lokalitách, než bylo diagnostikováno vstupní postižení. Časná diagnostika relapsu je obtížná, neboť žádná z využívaných metod není zcela spolehlivá. V tomto období je zásadní pečlivé sledování nemocných a komplexní hodnocení výsledků všech prováděných vyšetření. Časně diagnostikovaný relaps umožňuje zahájit terapii ještě v období relativně malého rozsahu onemocnění a dává vyšší naději na jeho opětovné léčení.

Front se spolupracovníky prokázal význam galliové scintigrafie i v této indikaci (31). Nemocní byli sledováni v odstupu šesti a dvanácti měsíců po dosažení kompletní remise a následně jedenkrát ročně. U 32 pacientů, u kterých byl

prokázán relaps onemocnění, bylo zřejmé, že pozitivní nález na galliové scintigrafii byl patrný v průměru o více než půl roku dříve, než patologický nález zjištěný jinými postupy. Za významné bylo hodnoceno i celotělové zobrazení, které upozorňovalo na návrat onemocnění v nových lokalitách.

V souvislosti s dlouhodobým sledováním nemocných po ukončení léčby je třeba zmínit některé nově zjištěné příčiny falešné positivity galliové scintigrafie. Zejména v dětské populaci relativně často dochází k benigní hyperplasii thymu (až 17% incidence), která se nejčastěji projeví 4-10 měsíců po ukončení léčby. Na CT bývá v tomto období patrné přechodné zvětšení thymu, které následně spontánně ustupuje (32).

U mladých pacientů, zpravidla po ukončení léčby Hodgkinovy nemoci, byly popsány léze, které imponovaly jako návrat základního onemocnění (33). Jejich histologickým podkladem byla reakce obdobná sarkoidose anebo progresivní transformace germinálních center. Na základě těchto zkušeností doporučuje Epelbaum se spolupracovníky při rekurenci gallium-avidních lézí v oblasti hrudníku po ukončení léčby m. Hodgkin provést histologickou verifikaci před zahájením eventuelní terapie (34).

5. Predikce prognosy

Predikčním vlastností galliové scintigrafie byla, zvláště v posledním období, věnována značná pozornost. Jak jsme již zmínili v předchozím textu, řada autorů prokázala významné prediktivní vlastnosti galliové scintigrafie prováděné po ukončení léčby. Novější práce se zaměřily na sledování rychlosti léčebné odpovědi daného tumoru. Z klinických prací je zřejmé, že pacienti, kteří remise dosáhnou časně v průběhu léčby, mají lepší prognózu než nemocní, kteří remise dosáhli pomaleji.

V prospektivní studii vyšetřil Janicek se spolupracovníky 30 nemocných s nehodgkinským maligním lymfomem, jejichž onemocnění vykazovalo nepříznivé prognostické rysy (35). Léčba spočívala ve 4 cyklech chemoterapie (vysokodávkovaný CHOP) a galliová scintigrafie byla provedena před započetím léčby, po dvou a po čtyřech jejích cyklech. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo 94 % pacientů s negativním galliovým scanem po 2. cyklu bez známek onemocnění v porovnání s 18 % s přetrvávající pozitivitou scanu v tomto období. Vyšetření provedené časně v průběhu intenzivní indukční terapie odlišilo nemocné, kteří léčbou dosáhli dlouhodobé odpovědi, od těch, u kterých terapie nevedla k dlouhodobému efektu. Druhá skupina nemocných zřejmě představuje kandidáty pro alternativní léčebný postup ještě před dokončením primoléčby. K obdobným závěrům došli i autoři dalších prací. (36, 37)

Na využití galliové scintigrafie při vysokodávkované chemoterapii se zaměřila M. Vose se spolupracovníky. (38) Vyšetřeno bylo jednak 66 pacientů s difusním agresivním nehodgkinským maligním lymfomem, jednak 77 pacientů s lymfomem folikulárním. Autoři ve své práci prokázali velmi dobré prediktivní vlastnosti vyšetření prováděného za sto dní po vysokodávkované chemoterapii, avšak pouze u nemocných s agresivním lymfomem. U nemocných s lymfomem nízké maligní neměly výsledky galliové scintigrafie provedené v tomto období prakticky žádnou prediktivní hodnotu.

Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie je moderní funkční zobrazovací metoda, která detekuje, lokalizuje a kvantifikuje radionuklidy v těle. Původně byla vyvinuta jako neinvazivní metoda k výzkumu biochemických procesů in vivo. S její pomocí lze sledovat perfuzi a metabolismus tkání organismu. Specifické indikátory umožňují vizualizovat distribuci buněčných receptorů či farmakokinetiku léčiv. Uplatnění pozitronové emisní tomografie je významné jak ve výzkumu, tak v současné době i v klinické praxi. I když je metoda známa již čtvrt století, širšího využití se dočkala až v letech devadesátých. V předchozím období bylo její používání

limitováno jednak vysokou cenou, jednak omezenými technickými možnostmi. Od podzimu roku 1999 je pozitronová emisní tomografie dostupná i v naší republice. Za hlavní oblasti využití metody jsou v současné době považovány onkologie, kardiologie a neurologie.

Metoda využívá radionuklidů s krátkým poločasem, jejichž rozpadem se uvolňuje kladně nabitá částice – pozitron. Reakcí pozitronu s elektronem okolní hmoty vznikají dva fotony, pohybující se po tzv. koincidenční přímce opačným směrem. Dojde-li k této reakci v prstenci vhodných detektorů, lze přímkou zaznamenat. Z informací o řádově statisících koincidenčních párech zachycených každou vteřinu je možné pomocí výkonné výpočetní techniky rekonstruovat příslušné transaxiální řezy. V klinické praxi je za zdroj pozitronů nejčastěji využíván fluor (^{18}F) a biogenní prvky (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O). Radionuklidy bývají včleněny do molekuly některé z organických sloučenin. Radiofarmakem nejčastěji využívaným v onkologii je fluorovaná deoxyglukosa (^{18}FDG) (39), která v současné době je u nás jediným dostupným indikátorem. Poločas rozpadu izotopu fluoru odpovídá 110 minutám.

Při rutinním postupu se indikátor aplikuje do žíly, u dospělých nemocných nejčastěji v dávce 370 MBq (10 mCi). Detekce bývá zahájena v intervalu šedesáti minut od aplikace a trvá v závislosti na rozsahu vyšetřované oblasti. Při celotělové projekci lze délku vyšetření odhadnout asi na 1 hodinu (40). Radiofarmakon je po aplikaci z krve vychytáváno stejně jako glukosa metabolicky aktivními tkáněmi, ve kterých je enzymem hexokinásou fosforylováno za vzniku ^{18}FDG -6-fosfátu. Tato sloučenina nepodléhá následné defosforylaci a hromadí se ve tkáni. Přestup fluorované glukosy z krve do tkání nebývá po jedné hodině ukončen a zbývající radionuklid v krvi je podkladem tzv. aktivity pozadí. Vzhledem ke krátkému poločasu fluoru musí být detekce prováděna dostatečně brzy, avšak v čase, kdy je rozdíl mezi aktivitou cílové tkáně a pozadí již dostatečně zřetelný.

Za běžných podmínek se ^{18}FDG kumuluje v mozku a je vylučována do moče, což provází pozitivita v oblasti dutého systému ledvin a močového měchýře. Pozitivita může být fyziologicky zaznamenána i ve sřevech, slinných žlázách či štítné žláze. V myokardu je akumulace indikátoru nepravidelná, závisí na jeho aktuálním metabolickém stavu (41).

Jak již bylo zmíněno výše, pozitronovou emisní tomografií lze kvantifikovat koncentraci indikátoru v jednotlivých tkáních. Nejčastěji k tomuto účelu bývá využíván parametr SUV (standardized uptake value), vztahující aktivitu radionuklidu v dané tkáni k celkové dávce podaného radionuklidu a k váze pacienta (42).

Mezi faktory, které mají vliv na výsledek provedeného vyšetření, patří v prvé řadě aktuální stav glykemie. Zvýšená hladina cukru nepříznivě modifikuje výslednou kvalitu vyšetření (43). Proto by měli všichni nemocní alespoň 4 hodiny před vyšetřením hladovět a vyšetření u diabetiků se špatně korigovanou glykemií by nemělo být indikováno. Od aplikace až do ukončení vyšetření by měli pacienti minimalizovat svoji fyzickou aktivitu a klidně ležet na lůžku. Svaly zvýšeně utilizující glukosu mohou vést k falešně pozitivním nálezům. Z pohledu detekce nádorových onemocnění existuje řada patologických procesů, které jsou podkladem falešně pozitivních nálezů. V lymfatických uzlinách se jedná o granulomatózní onemocnění, regionální reakce při lokalizovaném infekčním procesu či o distribuci indikátoru lymfatickými cestami při jeho paravasální aplikaci. Pozitronovou emisní tomografií mohou být zachycena zánětlivá a degenerativní onemocnění kloubů anebo hojící se kost. Po sternotomii byla persistence pozitivních nálezů referována i půl roku po výkonu. Podkladem pozitivní nálezu u infekčních onemocnění je zvýšená glykolytická aktivita leukocytárních infiltrátů, zobrazovány bývají abscesy, sinusitidy i bronchopneumonie (44).

Jednou z charakteristických vlastností buněk řady maligních

nádorů je mnohonásobně zvýšená glykolytická aktivita a zvýšená amplifikace proteinů zprostředkávajících přenos glukosy na buněčném povrchu. Mezi tumory, které lze pozitronovou emisní tomografií dobře identifikovat, patří kolorektální karcinom, bronchogenní karcinom a maligní lymfomy, ale také melanom, germinální tumory, nádory hlavy a krku, karcinom prsu a další (45).

Při vyšetřování nemocných s maligním lymfomem bývá pozitronová emisní tomografie využívána v řadě klinických situací. Na rozdíl od galliové scintigrafie má významné uplatnění při vstupním stagingu onemocnění. Dále je metoda úspěšně využívána k monitoraci léčby, stejně jako k rozhodování o perzistenci tumoru v reziduální masě. V posledním období je poukazováno na dobré vlastnosti metody v predikci prognosy onemocnění.

Rozbor jednotlivých indikací pozitronové emisní tomografie

1. Vstupní staging

Pozitronová emisní tomografie je neinvazivní vyšetřovací metoda, která umožňuje zjišťovat rozsah onemocnění v době stanovení diagnózy. Její výhodou je celotělové zobrazení. Maligní lymfomy vykazují před zahájením léčby vysokou metabolickou aktivitu. U agresivních nehodgkinských maligních lymfomů byla průměrná SUV v tomto období stanovena na $11,8 \pm 4,7$ (46). U pacientů s indolentní formou onemocnění byly zjištěny nižší průměrné hodnoty SUV, což bylo potvrzeno i v dalších studiích (47). Pilotní studie, která měla hodnotit význam pozitronové emisní tomografie u níže agresivních lymfomů vázících se na sliznice (MALT), byla předčasně ukončena. U všech deseti vyšetřených nemocných byl výsledek PET falešně negativní, a to jak při postižení žaludku, tak při primární extragastrické lokalizaci onemocnění (48). V této souvislosti je však třeba podotknout, že i níže maligní lymfomy mohou být pozitronovou emisní tomografií dobře detekovatelné a na základě kvantitativních údajů nelze v jednotlivém případě usuzovat na biologickou povahu nádoru. U agresivních nehodgkinských lymfomů a u Hodgkinovy nemoci má pozitronová emisní tomografie v porovnání s počítačovou tomografií schopnost zachytit postižení i v malých a hraničně velkých lymfatických uzlinách. Většina prací, které porovnávaly možnosti obou metod při posuzování nodálního postižení, zjistila, že PET diferencuje větší počet pozitivních uzlin, avšak tyto nálezy jen ve výjimečných případech vedou k přehodnocení klinického stadia onemocnění (49,50). Z výsledků retrospektivní studie porovnávající obě zobrazovací metody u 27 nemocných vyplynulo, že PET identifikoval cca o 25 % nodálních lézí více než CT. Obě metody dosáhly srovnatelných výsledků při hodnocení krční lymfadenopatie a postižení plic (51).

Ke změně stanoveného klinického stadia vede relativně často průkaz extranodálního postižení (49). Léze tohoto charakteru mohou vykazovat jen zcela minimální anatomické odchylky, anebo nemusí být morfologickým zobrazovacím metodám optimálně dostupné. Moog se spolupracovníky vyšetřil 81 konsektivního pacienta s maligním lymfomem. Počítačovou tomografií a pozitronovou emisní tomografií bylo současně zachyceno celkem 42 extranodálních lézí, samotný PET však odhalil dalších 24 lézí. Patnáct z nich (kost, slezina a další lokality) bylo histologicky verifikováno a ve čtrnácti případech bylo postižení potvrzeno. Na základě PET stagingu bylo klinické stadium přehodnoceno ve 13 případech (52).

V další prospektivní studii porovnávající PET s konvenčním stagingem u 44 nemocných s Hodgkinovou nemocí byly porovnávány PET scany s výsledky 321 dalších vyšetření. Nálezy pozitronové emisní tomografie vedly ke změně klinického stadia ve 14 % případů (53).

Carr se spolupracovníky se zabýval diagnostikou infiltrace kostní dřeni pomocí pozitronové emisní tomografie (54). Incidence tohoto typu postižení se u pacientů s agresivním

nehodgkinským lymfomem pohybuje mezi 25 a 40 % a u Hodgkinovy nemoci mezi 5 a 14 %. Infiltrace dřeně může mít fokální charakter a nemusí být necílenou trepanobiopsií zachytitelná. Již dříve publikované práce poukazovaly na vyšší senzitivitu magnetické rezonance v porovnání s trepanobiopsií (55). Magnetická rezonance neumožňuje v praxi celotělové vyšetření a zprostředkovává informaci jen o vybraných lokalitách. V prospektivní studii Carra a spol. bylo vyšetřeno padesát nemocných. Shoda histologického nálezu s nálezy pozitronové emisní tomografie byla prokázána ve vysokém počtu případů (45/50). Z pěti nemocných, u kterých vykazoval PET-scan fokální charakter infiltrace, pouze u jednoho byla histologie dřeně provedena v místě postižení, a měla pozitivní výsledek.

2. Posuzování léčebné odpovědi

Při sledování vývoje onemocnění umožňuje pozitronová emisní tomografie, na rozdíl od galliové scintigrafie, posuzovat kvantitativní změny pozitivitu nálezu.

Při retrospektivním hodnocení výsledků získaných od 72 nemocných s maligními lymfomy dosáhla senzitivita vyšetření 88 % a jeho specifita 83 % (56).

Němečtí autoři v další práci dokládají velmi dobré vlastnosti PET při hodnocení léčebné odpovědi Hodgkinovy choroby v lymfatických uzlinách, avšak při posuzování extranodálního postižení upozorňují na relativně časté falešně pozitivní nálezy (57). V současné době jsou k dispozici jen omezené údaje o změnách metabolismu glukosy v nádorové tkáni v časném období po zahájení léčby. Romer se spolupracovníky vyšetřil 11 pacientů s agresivním nehodgkinským maligním lymfomem v době stanovení diagnózy a v intervalu 7 a 42 dní od zahájení chemoterapie (58). Výsledky provedených vyšetření byly porovnávány s klinickým průběhem onemocnění. K výraznému poklesu metabolické aktivity došlo do 7. dne u pacientů, u nichž bylo chemoterapií dosaženo remise onemocnění. V některých případech však byl zaznamenán časný relaps. Při následujícím vyšetření byla nejnížší akumulace radiofarmaka zaznamenána u nemocných, u kterých bylo dosaženo dlouhodobé léčebné odpovědi. Na základě těchto výsledků se autoři domnívají, že časně zjištěná terapeutická odpověď predikuje primární efekt léčby. Pro osud pacienta má však větší význam vyšetření prováděné v rámci intermediálního stagingu, neboť jeho výsledek vypovídá o dlouhodobé prognóze.

3. Posouzení charakteru reziduální masy

Jednou z předností pozitronové emisní tomografie je v porovnání s ostatními funkčními zobrazovacími metodami snadné hodnocení reziduální masy i v lokalitách jiných než v oblasti mediastina. Metoda má značný význam například pro nemocné s primárním postižením abdominálních lymfatických uzlin.

V řadě prací jsou hodnoceny diagnostické vlastnosti pozitronové emisní tomografie při vyšetření residua bez ohledu na jeho lokalizaci.

V prospektivní studii vyšetřil Jerusalem se spolupracovníky 54 nemocných s Hodgkinovou nemocí a s agresivním nehodgkinským maligním lymfomem (59). U 24 nemocných byla po ukončení léčby zjištěna počítačovou tomografií

reziduální masa. U šesti pacientů s reziduální masou a PET pozitivitou byla zaznamenána časná progresse onemocnění. Relaps onemocnění byl dále zaznamenán u 8/48 pacientů s negativním PET vyšetřením. Pozitivní predikční hodnota vyšetření odpovídala 100 % a negativní dosáhla 83 %.

Další práce hodnotily pouze nemocné s persistující reziduální masou po ukončení chemoterapie (32 pacientů) (60). Z 9 nemocných s pozitivním PET scanem 8 relabovalo, zatímco mezi nemocnými s negativním nálezem byly zaznamenány pouze 2 relapsy. Medián sledování v této studii dosáhl 38 měsíců.

Práce, které se zaměřují pouze na reziduální postižení v oblasti mediastina a plicních hilů, udávají výsledky ještě lepší. Senzitivita vyšetření dosahuje 96 %, specifita 94 %, pozitivní prediktivní hodnota 90 % a negativní 98 % (61).

Jak bylo zmíněno již výše, má pozitronová emisní tomografie významné postavení při vyšetřování reziduálního postižení v oblasti podbrániční. Ze 44 nemocných s primárním postižením uzlin v této lokalitě (cca polovina nemocných s rozsáhlým vstupním nálezem) vedla chemoterapie v 7 případech k negativitě jak CT, tak PET-scanu. U žádného pacienta s negativním nálezem nebyla v následujícím období zaznamenána rekurence onemocnění. Naproti tomu všichni nemocní s pozitivním výsledkem obou vyšetření relabovali v intervalu 2 let. U největšího počtu nemocných (24 pacientů) byl zaznamenán pozitivní nález na CT a negativní na PET scanu, tedy obraz, který odpovídá jizvici se či fibrotické tkáni, bez známek aktivity základního onemocnění. Mezi těmito pacienty byl zaznamenán pouze jediný relaps (62).

Pozitronová emisní tomografie má při zachytu reziduálního onemocnění určité limitace. Negativní PET-scan nemůže zcela vyloučit přítomnost reziduálního onemocnění, avšak pozitivní výsledek je nutné hodnotit jako velmi závažný nález.

Závěr

Funkční zobrazovací metody přinášejí pohled na onemocnění, který je kvalitativně odlišný od zobrazovacích metod morfologických. I tyto metody mají, svoje limitace a je nutné jejich výsledky vnímat v kontextu výsledků ostatních vyšetření.

Pro pacienty představují obě metody určitou radiační zátěž, galliová scintigrafie cca 44 mSv na jedno vyšetření, pozitronová emisní tomografie, pracující s izotopy o krátkém poločasu rozpadu, pouhých 10 mSv na vyšetření.

Indikace galliové scintigrafie jsou v současné době již prakticky ustálené a řada studií potvrdila význam tohoto vyšetření. Možnosti využití pozitronové emisní tomografie jsou na řadě míst, vzhledem k její vysoké ceně a k její omezené dostupnosti, limitované. V literatuře dosud není k dispozici dostatečný počet prospektivních studií, které by přesně hodnotily přínos pozitronové emisní tomografie v jednotlivých indikacích v porovnání s ostatními vyšetřovacími postupy. I v našich podmínkách bude třeba v následujících letech hledat racionální využití této metody.

Práce je podporována grantem:

IGA MZČR 4822-3,

CEZ:J 13/98:1111/00004 MŠ ČR

Literatura:

1. Canellos GP: Residual mass in lymphoma may not be residual disease. J Clin Oncol, 6, 1988, 931-933.
2. Radford JA, Cowan RA, Flanagan M, et al: The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 6, 1988, 940-946.
3. Edwards CL, Hayes RL: Tumor scanning with 67-Ga citrate. J Nucl Med Biol, 10, 1969, 103-105.
4. Dientsbier Z, Makaiová I, Bechyně M: Klinický význam scintigrafie 67-Ga citrátem v diagnostice hodgkinských lymfomů a bronchogenního karcinomu. Bratisl Lek Listy, 74, 1980, 129-248.

5. Hagemester FB, Purugganan R, Podoloff DA et al: The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. Ann Oncol, 5 Suppl 2, 1994, 59-63.
6. Front D, Israel O, Epelbaum R, et al: Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. Radiology, 175, 1990, 515-519.
7. Larson SM, Greenbaum Z, Rasey JS, et al: The role of transferrin in gallium uptake. Int J Nucl Med Biol, 8, 1981, 257-266.
8. Feremans W, Bujan W, Neve P et al: CD 71phenotype and value of gallium imaging in lymphoma. Am J Hematol, 36, 1991, 215-216.
9. Hoffer PB, Samuel A, Bushberg JT, et al: Desferrioxamin mesylate (desferal): a contrast enhancing agent for Ga-67 imaging. J Nucl Med, 20, 1979, 248.

10. Anderson KC, Leonard RC, Canellos GP, et al: High-dose gallium imaging in lymphoma. *Am J Med*, 75, 1983, 327-331.
11. DeMeester TR, Golomb HM, Kirchner P: The role of gallium-67 scanning in the clinical staging and preoperative evaluation of patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*, 28, 1979, 541-6.
12. Fletcher JW, Herbig FK, Donati RM et al: 67-Ga citrate distribution following whole-body irradiation or chemotherapy. *Radiology*, 117, 1975, 709-712.
13. Dambro TJ, Slavin JR, James D et al: Loss of radiogallium from lymphoma after initiation chemotherapy. *Clin Nucl Med*, 17, 1992, 32-33.
14. Sephton R, Martin JJ: Modification of distribution of gallium-67 in man by administration of iron. *Brit J Radiol*, 53, 1980, 572-575.
15. Tumei SS, Rosenthal DS, Kaplan WD et al: Lymphoma: evaluation with Ga-67 SPECT. *Radiology*, 164, 1987, 111-114.
16. Turner DA, Fordham EW, Ali A et al: Gallium-67 imaging in the management of Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Semin Nucl Med*, 8, 1978, 205-212.
17. Israel O, Jerushalmi J, Ben-Haim S et al: Normal and abnormal Ga-67 SPECT anatomy in patients with lymphoma. *Clin Nucl Med*, 15, 1990, 334-345.
18. Hesslewood S, Leung E: Drug interaction with radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med*, 21, 1994, 348-356.
19. Hattner RS, WWhite DL: Gallium-67 – stable gadolinium antagonism: MRI contrast agent markedly alters the normal biodistribution of gallium-67. *J Nucl Med*, 31, 1990, 1844-1846.
20. McLaughlin AF, Magee MA, Greenough et al: Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. *Eur J Nucl Med*, 16, 1990, 755-771.
21. Devizzi L, Mafiolli L, Bonfante V et al: Comparison of gallium scan, computed tomography and magnetic resonance with mediastinal Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 8, 1997, 53-56.
22. Jochelson MS, Herman TS, Stomper PC et al: Planning mantle radiation therapy in patients with Hodgkin's disease: role of gallium-67 scintigraphy. *Am J Roentgenol*, 151, 1988, 1229-1231.
23. Delcambre C, Reman O, Amar MH et al: Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after therapy. *Eur J Nucl Med*, 27, 2000, 176-184.
24. Front D, Ben-Haim S, Israel O et al: Lymphoma: Predictive value of Ga-67 scintigraphy after treatment. *Radiology*, 182, 1992, 359-363.
25. Saloum E, Brandt DS, Caride VJ et al: Gallium scanning in the management of patients with Hodgkin's disease: a study of 101 patients. *J Clin Oncol*, 15, 1997, 518-527.
26. Front D, Israel O, Epelbaum R et al: Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. *Radiology*, 175, 1990, 515-519.
27. Kostakoglu L, Yeh SD, Portlock C et al: Validation of gallium-67 citrate single-photon emission computed tomography in biopsy-confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum. *J Nucl Med*, 33, 1992, 345-350.
28. Wiener M, Leventhal B, Cantor A et al: Gallium-67 scans as an adjunct to computed tomography scans for assessment of a residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease. A pediatric Oncology Group Study. *Cancer*, 64, 1991, 2478-2480.
29. Israel O, Front D, Lam M et al: Gallium-67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. *Cancer*, 61, 1988, 2439-2441.
30. Canini R, Battista G, Moneti N et al: Bulky mediastinal lymphomas: role of magnetic resonance and SPECT Ga-67 in the evaluation of residual masses. *Radiol Med*, 90, 1995, 448-456.
31. Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R et al: Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med*, 34, 1993, 2101-2104.
32. Peylan-Ramu N, Haddy TB, Jones E et al: High frequency of benign mediastinal uptake of gallium-67 after completion of chemotherapy in children with high-grade Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 7, 1989, 1800-1806.
33. Bar-Shalom R, Ben-Arie Y, Gaitini D et al: Gallium-67 uptake in mass of benign transformation mimicking recurrence of nodular lymphocytic predominance Hodgkin's disease. *J Nucl Med*, 35, 1994, 465-468.
34. Epelbaum R, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R et al: Benign proliferative lesions mimicking recurrence of Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol*, 28, 1997, 187-190.
35. Janicek M, Kaplan W, Neuberger D et al: Early Restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*, 15, 1997, 1631-1637.
36. Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS et al: Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 8, 1990, 1966-1970.
37. Front D, Bar-Shalom R, Mor M et al: Aggressive non-Hodgkin Lymphoma: Early prediction of outcome with 67-Ga scintigraphy. *Radiology*, 214, 2000, 253-257.
38. Vose J, Bierman PJ, Anderson JR et al: Single-photon emission computed tomography gallium imaging versus computed tomography: Predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 14, 1996, 2473-2479.
39. Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D et al: A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*, 21, 1980, 670.
40. Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK et al: Whole-body positron emission tomography: methods and performance characteristics. *J Nucl Med*, 33, 1992, 1191-1199.
41. Brigid GA, Flanagan FL, Dehdashi F: Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls and technical considerations. *Am J Radiol*, 169, 1997, 1675-1680.
42. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM et al: The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 35, 1994, 1308-1312.
43. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S et al: Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer: a PET study. *J Nucl Med*, 34, 1993, 1-6.
44. Strauss LG: Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med*, 23, 1996, 1409-1415.
45. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ et al: Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*, 23, 1996, 1641-1674.
46. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H et al: Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med*, 36, 1995, 1790.
47. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J et al: Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun*, 11, 1998, 1055-1063.
48. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M et al: Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol*, 10, 1999, 1185-1189.
49. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS et al: Imaging of lymphoma with PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Correlation with CT. *Radiology*, 190, 1994, 111-116.
50. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al: Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-(F-18)-fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Eur J Nucl Med*, 26, 1999, 31-38.
51. Thill R, Neuerburg J, Fabry U et al: Comparison of finding with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklearmedizin*, 36, 1997, 234-9.
52. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al: Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 203, 1997, 795-800.
53. Bangerter M, Moog F, Buchmann I et al: Whole-body 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 9, 1998, 1117-1122.
54. Carr R, Barrington SF, Madan B et al: Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*, 91, 1998, 3340-3346.
55. Linden A, Zankovich R, Theissen P et al: Malignant lymphoma: Bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology*, 173, 1989, 335-339.
56. Cremerius U, Fabry U, Kroll U et al: Clinical value of FDG PET for therapy monitoring of malignant lymphoma – results of retrospective study in 72 patients. *Nuklearmedizin*, 36, 1999, 234-239.
57. Wiedmann E, Baican B, Hertel A et al: Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*, 34, 1999, 545-551.
58. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S et al: Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*, 91, 1998, 4464-4471.
59. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al: Whole-body positron emission tomography using 18-F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*, 94, 1999, 429-433.
60. Mikhael NG, Timothy AR, Hain SF et al: 18-FDG-PET for assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol*, 11 suppl 1, 2000, 147-150.
61. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M et al: Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol*, 38, 1999, 799-804.
62. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F et al: The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*, 10, 1999, 1181-1184.

VLIV GENETICKÉHO POZADÍ NA ÚČINNOST/TOXICITU SOUČASNÉ PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE

INFLUENCE OF GENETIC BACKGROUND ON EFFECTIVENESS/TOXICITY OF CURRENT ANTICANCER THERAPY

MIHÁL V.¹, HAJDÚCH M.¹, JAROŠOVÁ M.²

¹DĚTSKÁ KLINIKA LFUP A FN, OLOMOUC,

²HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA LFUP A FN, OLOMOUC

Souhrn: Klíčovým problémem současné protinádorové chemoterapie je odhad její účinnosti v eradikaci nádoru a současně míry její toxicity pro pacienta. Byla identifikována řada faktorů, které mohou ovlivnit odpověď pacienta ale i jeho nádoru na cytostatickou léčbu. Mezi nejvýznamnější patří alterace genomu nádorové buňky a farmakogenetický fenotyp pacienta. Většina dispozičních faktorů však čeká na objasnění. Na příkladech dětské akutní lymfoblastické leukémie s hyperdiploidním počtem chromozomů nebo s komplexním karyotypem autoři demonstrují vysokou vnímavost nádorových buněk na metotrexát nebo L-asparaginázu. Autoři podávají přehled syndromů genomové instability, které se vyznačují vysokou vnímavostí nemocných na léčebné postupy poškozující DNA. Na příkladě pacienta s Nijmegen breakage syndromem zdůrazňujeme význam individualizace léčebného protokolu pro prevenci letální toxicity protinádorové léčby.

Klíčová slova: farmakogenetika, akutní lymfoblastická leukémie dětí, hyperdiploidie, komplexní chromozomální změny, nemoci s charakterem genomové nestability, Nijmegen breakage syndrom

Summary: The key problem of current anticancer therapy is the prediction of its effectiveness in the eradication of tumor mass on the one hand and treatment of toxicity on the other. So far, various factors influencing the patient's and tumor's response to therapy have been identified. Among the most important of these are tumour gene alterations and the pharmacogenetic phenotype of the patient. However, the majority of the factors remain to be elucidated. Using the example of childhood acute lymphoblastic leukaemia bearing a complex karyotype or hyperdiploidy we demonstrate a higher susceptibility of these cells to L-asparaginase and methotrexate respectively. We also surmise that there is an enormous susceptibility of patients with genomic instability syndromes to various DNA damaging events. In the case of one patient suffering from Nijmegen breakage syndrome we would like to stress the importance of individualization of the cancer treatment protocol to prevent the lethal toxicity of anticancer therapy.

Key words: pharmacogenetics, childhood acute lymphoblastic leukaemia, hyperdiploidy, complex karyotype, genomic instability syndromes, Nijmegen breakage syndrome

Výsledky léčby dětské akutní lymfoblastické leukémie (ALL), nemoci vitální důležitosti, se v posledních dvou dekádách významně zlepšily (1). Více jako 95 % dětských pacientů s ALL dosahuje remise onemocnění a 70-80 % z nich má reálnou šanci na vyléčení. Léčebný trend dětské ALL doznal v průběhu uvedeného období zásadních změn. Zavedení preventivní léčby leukémie CNS, podávání některých cytostatik ve vysokých dávkách (metotrexát, cytosinarabiosid), aplikace nových kombinací cytostatik s cílem snížit riziko rezistence, rozšíření chemoterapie o cytostatika s odlišným mechanismem účinku, ale i zdokonalení podpůrné léčby, se nejvíce podílely na markantním zlepšení léčby ALL. Všechny výše uvedené léčebné úpravy byly bez ohledu na původ léčebných protokolů v relativně krátkém časovém období zapracovány do všech nových verzí jednotlivých léčebných doporučení.

Hledáním účinnějších léčebných postupů zejména v sedmdesátých letech, kdy jsme rezistentní druhy nádorů chtěli eliminovat maximálně tolerovanou agresivní chemoterapií, nejenom že nevedly k očekávaným léčebným výsledkům, ale staly se jednou z příčin sekundárních nádorů. Zejména u těch druhů rakoviny, kde agresivní chemoterapie byla kombinována s radioterapií (10-15% sekundárních nádorů u Hodgkinovy nemoci po 15-20 letech od ukončení léčby). Diagnostika a léčba ALL podle léčebných protokolů má obrovský medicínský, vědecký ale i etický význam. Jakékoliv diagnostické nebo léčebné opomenutí je nepřijatelné a často se projeví v konečném léčebném výsledku. Ku příkladu jediná

modifikace léčebného protokolu „ANZ study VI“ (záměna L-asparaginázy (L-asp) připravené z kmene *E. coli* za L-asp z *Erwinia chrysanthemia*), která měla snížit toxicitu uvedeného cytostatika, vedla ke zhoršení léčebných výsledků o 12 % (2)! Vysvětlením je zřejmě kratší biologický poločas L-asp z *Erwinie* (0,65 dne) v porovnání s L-asp z *E. coli* (1,24 dne). Poznání nových vlastností leukemické buňky a charakteristika jejího biologického chování v různých etapách nádorového procesu dovoluje rozdělit pacienty již při diagnóze onemocnění do většího počtu léčebných skupin, které se mezi sebou liší nejenom výší agresivity chemoterapie, ale i stupněm kurability. Jinými slovy, snahou je maximálně snížit nadměrné zatížení dětského organismu léčbou při zachování vysokého stupně léčebného úspěchu. Z pohledu dnešního poznání se individualizace léčebných protokolů nejeví již tak nereálným cílem.

Ke stratifikaci pacientů s ALL dnes využíváme různé vlastnosti leukemické buňky: její morfologické odlišnosti, rozdílný imunofenotyp, cytogenetické změny ve smyslu počtu chromozomů nebo jejich strukturálních abnormalit a nejnověji i znaky detekovatelné pouze metodami molekulární genetiky. Hledají se vazby mezi zdánlivě nesouvisejícími vlastnostmi a vyhodnocuje se jejich statistická významnost.

Od roku 1948, kdy Farber při léčbě hemoblastózy metotrexátem jako první chemoterapií navodil remisi onemocnění, uplynulo padesát let. Získali jsme mnoho zkušeností s chemoterapií nádorových onemocnění, ale některé nepředvídatelné účinky jednotlivých cytostatik jsme nedokázali dodnes dostatečně vysvětlit.

Interindividuální variabilita účinků chemoterapeutik se v posledních letech daří lépe interpretovat zejména studiem genetické predispozice vnímavosti pacienta na protinádorovou léčbu. Bez využití moderních technologií molekulární genetiky by pokrok v oblasti **farmakogenetiky** nebyl tak velký.

ALL je genetické onemocnění a úspěšnost léčby je pevně svázaná s genotypem nádorové buňky. V letech 1987-1994 provedl Pinkel a spol. (3) u 151 dětských pacientů s ALL pilotní studii, ve které byl výběr léčby určen v souladu s genotypem blastů, který byl stanoven pomocí DNA indexu a jiných cytogenetických a molekulárně genetických metod. Autoři navrhli cytogenetickou klasifikaci ALL, ve které určili vztah mezi genotypem nádorové buňky, biologickými a klinickými vlastnostmi dané formy ALL a stanovili i procento kurability a frekvence výskytu dané varianty onemocnění (tab.1).

Dlouho se nevědělo, proč mají děti s ALL s hyperdiploidním počtem chromozomů >52 signifikantně lepší prognózu dlouhodobého přežití než děti s jiným počtem chromozomů. Studium této varianty bylo nedávno zjištěno, že nejčastěji jsou multiplikovány (trizomie, tetrazomie) zejména chromozomy 21, 4 a 10. Pui (4) uvedl, že u dětských ALL s hyperdiploidní formou se nadpočetný chromozom 21 vyskytoval až u 87 % dětských ALL této skupiny. Podrobnou molekulárně genetickou analýzou byl nedávno na 21. chromozomu lokalizován gen pro **folátový transportér** (reduce folate carrier - *RFC*) v pozici 21q22.3. RFC protein, který je lokalizován na buněčné membráně, umožňuje aktivní vstup metotrexátu do buňky (obr.1). Membránový folátový receptor (FR), který má vysokou afinitu k MTX, ale nízkou kapacitu, se na procesu nitrobuňčného transportu MTX neúčastní nijak významně. Pasivní difúze (PD) se na vstupu do buňky uplatňuje zejména v modelu vysokodávkované chemoterapie. Význam multiplikace 21. chromozomu u dětí s ALL přispěl k objasnění některých „léčebních záhad“ u leukemických dětí s Downovým syndromem. Dördelmann a spol. (5) popsali, že až u 43 % pacientů s trizomií 21. chromozomu musela být cytostatická léčba redukována nebo přerušena, což se v konečném důsledku projevilo horším léčebným výsledkem.

Dnes již víme, že nadpočetný 21. chromozom s obsahem nadpočetného folátového transportéru, je příčinou vysoké toxicity metotrexátu, která postihuje zejména tkáň s vysokou

proliferací aktivitou (GIT a hemopoetický systém). U těchto pacientů Garré a spol. (6) popsali systémovou toxicitu MTX i po jeho nízkých dávkách, které podávali intratekálně za účelem prevence CNS leukémie. Pro děti s Downovým syndromem, které onemocněly leukémií, doporučuje Evans (7) i při podání nízkých dávek MTX použít model ochrany (leukovorine rescue) jak je užíván při aplikaci vysokých dávek MTX. Autoři na základě výše uvedeného poznání doporučují rovněž zvážit úpravu dávkování MTX: a) 1,5 g/m² pro skupinu dětské prekursorové B-ALL s hyperdiploidii >50 chromozomů, b) 2,5 g/m² pro děti se stejným imunofenotypem, ale s počtem chromozomů <50.

Vysvětlení, proč je i přítomnost nadpočetného 4. a 10. chromozomu u dětí s hyperdiploidii prognosticky významná, můžeme pro 4. chromozom hledat ve zde lokalizovaných genech regulujících buněčný cyklus a apoptózu (gen pro caspase 3 - *CASP3*, caspase 6 - *CASP6* a cyklinu A - *CCNA*). Na chromozomu 10 je lokalizován další významný gen, kontrolující proces apoptózy - *APO-1*. Kromě již výše uvedených cytostatik ze skupiny antimetabolitů patří i kortikosteroidy k základním pilířům antileukemické terapie a indukční léčba dětské ALL je zahajována ve většině protokolů právě touto skupinou léků. Geny, které programovanou smrt buňky kontrolují, se tak mohou na léčebném efektu významně podílet.

Nemoci s charakterem genomické nestability (tab.2) znamenají pro svého nositele vyšší vnímavost na iatrogenní poškození DNA (cytostatika, ozáření), které se významně podílí na zvýšené incidenci nádorů. Nijmegen breakage syndrom (NBS) má ve skupině syndromů s chromozomální instabilitou nejvyšší riziko malignity. Zatímco ataxia teleangiectasia (AT), Bloom syndrom (BS), Fanconiho anemia (FA), xeroderma pigmentosum (XP) představují pro homozygoty 20- až 40% riziko malignity, u pacientů s NBS (3) byl výskyt nádorů až 77,7 %. Že je znalost specifických charakteristik jednotlivých onemocnění této skupiny nevyhnutelná, jsme se mohli přesvědčit nedávno, když jsme hospitalizovali na našem onkologickém oddělení 10letého pacienta s tímto syndromem. NBS je autozomálně recesivní syndrom chromozomální nestability (7). Klinické projevy zahrnují: „bird like“ facies, kombinovaný imunodeficit a vývoj lymforetikulární malignity v dětství. Z laboratorních nálezů je charakteristická nízká hladina imunoglobulinů, translokace t(7;14), přítomnost chromozomálních zlomů, buněčná i chromozomální hypersenzitivita a radiorezistence syntézy DNA. Gen způsobující NBS byl objeven v roce 1998 a nazván *NBS1*, koduje protein nibrin, jehož funkcí je oprava chromozomálních zlomů po ionizačním záření. Odhad incidence homozygotů je 1:290 000, odhad frekvence u heterozygotů je 1:100 (8). Naš pacient byl homozygot NBS, který ve věku 10 let onemocněl preT-NHL. Cytogenetickou analýzou jsme potvrdili translokaci t(7;14) (q23;q32.3) a zvýšený obsah (14%) chromozomálních zlomů (N<3%). Cytokinetickým vyšetřením ve specializované laboratoři ve Würzburgu byl potvrzen blok proliferace buněk v G2 fázi buněčného cyklu po ozáření s 1.5 Gy a rovněž molekulárně genetická analýza *NBS1* genu na 8q21 potvrdila „slovanskou“ mutaci 657del5 v homozygotním stavu (IHG Berlin, prof.Dr.K.Sperling). Léčba protokolem BFM musela být pro závažné toxické účinky chemoterapie přerušena a po konzultaci C. Weemaes z Nijmegenu změněna na speciálně upravený protokol SNWLK-ALL-9 NHR (striktní zákaz radioterapie, rtg vyšetření, použití radionuklidových technik a výrazná redukce některých skupin cytostatik). Zvýšená frekvence zejména heterozygotní formy NBS na našem území (Polsko, Slovensko, Česko) provokuje onkologa k mnohým otázkám. Jaký profit by mohl přinést screening NBS? Není vyšetření každého onkologicky nemocného dítěte před zahájením chemoterapie na nosičství heterozygotní formy NBS nevyhnutelné? Jakou roli hraje heterozygotní forma NBS ve

Tab. 1: Cytogenetická (molekulárně genetická) klasifikace ALL
Upraveno a doplněno podle: Pinkel,B. (1997) Blood, 90: 185a

Genotyp	Frekvence	Vlastnosti	Léčba	Kurabilita
Hyperdiploidie >52, trizomie 4,10, 21	25%	věk 2–10 CD10+	MTX+6MP	80% 90%
TEL-AML	20%			90%
MLL	6%	věk <1 CD10–	?	10%
E ₂ A-PBX	5%	cIg+	MTX+6MP ARA-C? Daunorubicin?	60%
BCR-ABL	5%	věk <6 hyperleukocytóza	?	20%
Hypodiploidie	6%	nespecifické	?	30%
IL3-IGM		eosinofilie carditis	?	nizká
HLF-E ₂ A	<1%	koagulopatie	?	?
TCR	15%	věk >8 hyperplazie thymu CD2,3,5,7	Cyklofosfamid, ARA-C, L-ASP, Daunorubicin, HD MTX?	60%
Neklasifikovaný	15%	–	–	–
Komplexní karyotyp	?	?	Vysoká <i>in vitro</i> citlivost na L-ASP, redukce dávky L-ASP?	velmi nízká?

**Obr. 1: Schematické znázornění
farmakokinetiky MTX
v nádorové buňce**

Legenda: RFC = reduced folate carrier, PD = pasivní difúze, FR = folátový receptor, THF = tetrahydrofolát, DHF = dihydrofolát, GARtf = glycylamid-ribonukleotid transformyláza, AICARtf = aminoimidazol-karboxamid transformyláza, FPGS = folylpolyglutamát syntetáza, MTXglu = glutamylovaná forma MTX, GGH = gama-glutamyl hydroláza, TS = tymidylát syntetáza, PRPP = fosforibosyl pyropofát.

vývoji sekundární malignity a jaký podíl závažných léčebných komplikací lze připsat na účet heterozygotní formy NBS? U pacientů s NBS, diagnostikovaných na našem území, se toxické účinky chemoterapie ve všech případech významně podílely na konečném fatálním výsledku.

Již samotná identifikace nepříznivých genetických faktorů (přítomnost fúzního genu *BCR/ABL* nebo *MLL/AF4*) předurčuje bez ohledu na průkaz dalších rizikových faktorů (špatná iniciální *in vivo* odpověď na kortikoidy, věk <1 a >9 let, hyperleukocytóza >50x10⁹/l) u nejčastější formy dětské ALL z prekursorů B buněk zařazení do skupiny s vysokým rizikem.

Pacienti ze skupiny s vysokým rizikem dosahují nízké procento dlouhodobého přežití a ani vysoce agresivní chemoterapie, případně transplantace kostní dřeně nevede k vyléčení. Kromě stratifikace pacientů do rizikových skupin může přesná detekce výše uvedených aberací navíc sloužit k detekci minimální reziduální nemoci. Další neméně důležité využití cytogenetické charakteristiky nádorové populace budeme zřejmě stále častěji využívat k farmakogenetické stratifikaci. Kromě již výše uvedených chromozomálních

změn, které mohou být příčinou pozměněné vnímavosti pacienta na chemoterapii, se použitím vysoce specializovaných metod (fluorescenční *in situ* hybridizace - FISH, komparativní genomová hybridizace - CGH) podařilo vymezit malou skupinu dětí s ALL, která je charakterizována přítomností tzv. **komplexních chromozomálních změn**. Nosič extrémně komplexních cytogenetických změn je definován přítomností tří a více chromozomálních abnormalit. Tyto chromozomální změny, pravděpodobně následek genomové instability, se u dospělých pacientů s MDS/AML podílejí na rezistenci k chemoterapii, která se negativně podílí na celkovém léčebném výsledku (10). V dětské onkologické nebyla zatím problematika komplexního karyotypu u pacientů s ALL věnována zvýšená pozornost. Měli jsme možnost v průběhu posledních dvou let diagnostikovat 3 děti s ALL u kterých se nám podrobnou cytogenetickou analýzou podařilo odhalit přítomnost komplexního karyotypu a sledovat, i když na malém souboru, jeho některé závažné klinické projevy. V tab. 3 je uvedena stručná klinická a laboratorní charakteristika dětských pacientů. Vzhledem

Tab. 2: Nemoci s charakterem chromozomální (genomové) nestability

Nemoc	Farmako/genetická charakteristika	Lokalizace genu
Ataxia teleangiectasia (ATA)	porucha reparace DNA,	<i>ATM</i> gen - 11q22-23
Bloom syndrome (BS)	senzitivita k radiaci a mitomycinu chromozomální zlomy, fotosenzitivita	gen - 11q23
Fanconiho anemia (FA)	zlomy, reduplikace, přestavby chromozomů, fotosenzitivita	<i>FANCD</i> gen - 3pter-3p24 <i>LOUI9CRI</i> gen - 19q13- <i>FAI</i> gen - 9q22
Nijmegen breakage sy (NBS)	buněčná a chromozomální hyperradiosenzitivita, radiorezistence syntézy DNA, t(7;14), zvýšená toxická cytostatik (alkylační látky, antracykliny)	<i>NBS1</i> gen - 8q21 (mutace 657del5)
Xeroderma pigmentosum (XP)	senzitivita k UV radiaci	<i>XPC</i> gen - 3p25
Immunodeficiency, centromeric instability and facial anomalies sy (ICF)	změny na chromozomech 1, 9 a 16	?
Cockayne syndrome	fotosenzitivita, UV zářením indukované DNA poškození (transkripční oblast DNA)	<i>CKN1</i> gen - 5pter
DiGeorge syndrome	chromozomální instabilita, zlomy	gen - 22q11 (delece, mikrolece)

Tab. 3: Klinicko-laboratorní charakteristika dětí s ALL s komplexním karyotypem.

	PACIENT 1	PACIENT 2	PACIENT 3
Věk	17	13	5
Pohlaví	M	Ž	Ž
Riziková skupina	MRG	HRG	SRG
FAB klasifikace	L2	L2	L2
Imunofenotyp	c-ALL	c-ALL	preB-ALL
ANB0 (x mm ⁻³)	0	49 312	6 650
ANB8 (x mm ⁻³)	0	2 623	0
BCC8 (%)	nehodnotitelné	94,7	100,0
KD7 (%)	<16	–	–
KD15 (%)	–	52	<5
KD34 (%)	<5	11	<5
LC ₅₀ L-ASP (U/ml)	1,531	0,7585	0,0098
Léčebný protokol	ALL-BFM 95	ALL-BFM 95	ALL-BFM 95
Klinický průběh	Po 5. aplikaci E.coli L-ASP: hemoragická pankreatitis, edém plic, DIC, exitus	Po 5. aplikaci E.coli L-ASP: hemoragická pankreatitis, edém plic, DIC. Nepříbuzenská TDK, aGVHD, engraftment D20, KD relaps D88, exitus.	Po 1. aplikaci E.coli L-ASP: lehký stupeň pankreatitis, pokračuje v léčbě (změna na Erwinia chrysanthemia L-ASP).
Genetická klasifikace	46,XX(60%) 57,XY,+X,+Y,+4,+del(6)(q22;q24),+der(7)ins(7;11)(p21;q13?),+9,+10,+14,der(16),t(16;17)(p13;p12?),+18,+21,+21(40%)	46,XX (10%) 46,XX, t(1;4;12;13)(p12;q23;p12;q13), t(7;11);20)(q23;q12;p12) (90%)	46,XX 45mX,-X, t(12;21;13)(p13;q12;q22), t(5;17;?)(q31;q23;?)
FISH (wcp)	X, Y, 2, 4, 6, 79, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22	2, 4, 7, 11, 12, 13, 20	X, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 212

Legenda: SRG = skupina se standardním rizikem, MRG = středním rizikem, HRG = vysokým rizikem, c-ALL = common ALL, ANB0 = absolutní počet blastů v den 0, ANB8 = v den 8, BCC8 = blast cell clearance v periferní krvi v den 8, KD7 = kostní dřev v den 7, LC₅₀ L-ASP = koncentrace L-ASP, která usmrtí 50 % blastů

k malému souboru pacientů, můžeme upozornit snad jen na skutečnost, že komplexní chromozomální změny mohou být stejně jako u dospělých pacientů s MDS/AML, nezávislým prognosticky nepříznivým znakem onemocnění. Nadále však zůstává neobjasněné, zda přítomnost mnohočetné chromozomální aberace je skutečným prognostickým parametrem nebo jenom indikátorem rychle progredující nádorové nemoci (12). Pro koincidenci komplexního karyotypu se zvýšenou toxicitou L-asparaginázy (11), máme zatím jenom hypotetickou interpretaci. Lze předpokládat, že odpověď může být ukryta, tak jako u jiných nemocí s charakterem genomové instability ve fenotypu chromozomální změny.

Chromozomální změny, které se podílejí na pozmeněné (zvýšené) vnímavosti pacienta na chemoterapii se mohou významnou měrou

podílet na ne zcela objasněných příčinách úmrtí pacientů v indukční fázi léčebného protokolu. U geneticky podmíněné vyšší vnímavosti pacienta na chemoterapii dochází i při důsledném dodržení léčebného protokolu k nadměrnému toxickému zatížení (overtreatment), které může být příčinou život ohrožující komplikace nebo sekundární malignity.

Poznání a respektování vlivu genetické predispozice pacienta na účinnost protinádorové chemoterapie povede ke zvýšení výsledného léčebného efektu.

Projekt byl financován granty IGAMZ 4132-5, MŠMT VZJ 14/98 151 100001, VS 96154 a Nadací pro výzkum rakoviny v Olomouci.

Literatura:

- Pui, C-H., Evans, W. E.: Acute lymphoblastic leukemia. NEJM 339: 605-615, 1998.
- Pui, C-H., Evans, W. E., Gilbert, J. R.: Meeting report: International childhood ALL workshop: Memphis, TN, 3-4 December 1997. Leukemia 12: 1313-1318, 1998.
- Pinkel, D.: Genetic classification of childhood acute lymphoid leukemia (ALL). Blood 90: 185a, 1997.
- Pui, C-H., Evans, W. E.: Genetic abnormalities versus drug resistance in leukemias. Leukemia 12: 266, 1998.
- Dordelmann, M., Schrappe, M., Reiter, A. et al.: Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristic and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Leukemia 12: 645-651, 1998.
- Garré, M. L., Relling, M. V., Kalwinsky, D. et al.: Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic leukemia. J. Pediatr., 111: 606-612, 1987.
- Evans, W. E., Pui, C-H., Relling, M. V.: Defining the optimal dosage of methotrexate for childhood acute lymphoblastic leukemia: new insights from the lab and clinic. ECC New Letter 7: 8-10, 1998.
- Varon, R., Vissinga, C., Platzer, M. et al.: Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is a mutated in Nijmegen breakage syndrome. Cell 99: 467-476, 1998.
- Seemanová, E., Passarge, E., Benešová, D. et al.: Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: A new autosomal recessive disorder. Am. J. Med. Genet. 20: 639-648, 1985.
- Indrák, K., Jarošová, M., Súlovská, I. et al.: Cytogenetic findings in patients with primary myelodysplastic syndrome and their prognostic significance. (Analysis of results in 65 patients) Vnitř. Lék. 40: 577-585, 1994.
- Hajdúch, M., Mihál, V., Minařík, J. et al.: Decreased in vitro chemosensitivity of tumour cells in patients suffering from malignant diseases with a poor prognosis. Cytotechnology 19:243-245, 1996.
- Mitelman, F., Johansson, B., Mandahl, N., Mertens, F.: Clinical significance of cytogenetic findings in solid tumors. Cancer Genet Cytogenet 95: 1-8, 1997.

původní práce

RYCHLÝ ZÁCHYT INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE S VYUŽITÍM METODY POLYMERÁZOVÉ ŘETĚZOVÉ REAKCE U DĚTÍ SE ZHOUBNÝM NÁDOROVÝM ONEMOCNĚNÍM

RAPID DETECTION OF INVASIVE MYCOTIC INFECTION USING POLYMERASE CHAIN REACTION IN CHILDREN WITH CANCER

MICHÁLEK J.¹, HORVÁTH R.², DENDIS M.², BENEDÍK J.²

¹ 1. DĚTSKÁ INTERNÍ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

² CENTRUM KARDIOVASKULÁRNÍ A TRANSPLANTAČNÍ CHIRURGIE, BRNO

Souhrn: Výchozísk: Včasná diagnostika a léčba mykotické infekce může zabránit diseminaci a rozvoji orgánového poškození u imunosuprimovaného onkologického pacienta. **Soubor pacientů a metody:** V souboru 24 dětí ve věku 1-18 let s nádorovým onemocněním a febrilní neutropenií byl sledován výskyt invazivní mykotické infekce klasickými kultivačními metodami v kombinaci s vyšetřením přítomnosti houbové DNA metodou polymerázové řetězové reakce. **Výsledky:** Přítomnost houbové DNA v krvi byla nalezena v průběhu 11 epizod febrilní neutropenie u 10 pacientů, přičemž hemokultivace (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) byla pozitivní pouze v 5 z 11 PCR pozitivních epizod febrilní neutropenie. U jednoho pacienta s abscedující bronchopneumonií došlo ke vzniku aspergilomy pravé plicy potvrzeného histologicky i metodou PCR. **Závěry:** Vyšetření přítomnosti houbové DNA v krvi je spolehlivou, rychlou a vysoce citlivou metodou ke zjištění invazivní mykotické infekce, která umožňuje včasné a cílené zahájení antimykotické léčby u onkologických pacientů, zejména v období febrilní neutropenie.

Klíčová slova: mykóza, febrilní neutropenie, polymerázová řetězová reakce, děti

Summary: Backgrounds: Early diagnosis and treatment of mycotic infection can prevent dissemination and systemic spread of yeasts and molds in immunocompromised cancer patient. **Design and methods:** In a group of 24 children aged 1-18 years with cancer and febrile neutropenia, the invasive mycotic infection was monitored using cultivation in combination with fungal DNA detection by polymerase chain reaction. **Results:** Fungal DNA was found in peripheral blood in 11 episodes of febrile neutropenia in 10 patients while cultivation from blood cultures (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) was positive in only 5 out of 11 PCR-positive episodes of febrile neutropenia. The aspergilloma developed in a patient with bronchopneumonia and was confirmed by both histology and PCR. **Conclusions:** The examination of fungal DNA by polymerase chain reaction is reliable, fast and highly sensitive method for the detection of invasive mycotic infection enabling early targeted antifungal therapy in patients with cancer, especially during episodes of febrile neutropenia.

Keywords: mycosis, febrile neutropenia, polymerase chain reaction, children

Úvod

Invazivní mykotické infekce znamenají vážnou hrozbu pro onkologického pacienta léčeného imunosupresivní protinádorovou terapií (1-5). Mezi nejčastější mykotické patogeny patří rody *Candida* sp. a *Aspergillus* sp., které tvoří 66 %, respektive 30 %, všech mykotických infekcí (2,3,5). *Cryptococcus neoformans*, rody *Mucor*, *Trichosporon*, *Alternaria* a jiné houby jsou nalézány méně často (3,5-7).

I přes zavedení profylaktické léčby antimykotiky a zavedení nových metod diagnostiky mykotických infekcí (kultivačně, serologicky, průkazem specifických antigenů) u onkologických pacientů je stále asi 30 % případů invazivní mykotické infekce rozpoznáno až z nekropsie (1,6,7). Toto zjištění dokazuje, že dosavadní diagnostické možnosti nejsou k průkazu invazivní mykotické infekce dostatečné. Incidence invazivní mykotické infekce u onkologických pacientů s febrilní neutropenií (4), dokumentované kultivačně nebo serologicky, se pohybuje od 5 do 10 % (7,8). Důležitým faktorem je také délka trvání febrilní neutropenie a absolutní počet neutrofilů. Nejvíce jsou ohroženi pacienti s neutropenií trvající déle než 7 dní a s absolutním počtem neutrofilů pod

100x10⁶/l periferní krve (9). Kultivace kvasinek z hemokultur není vždy úspěšná, kultivace ostatních hub je zpravidla dlouhodobá (10,11). Serologická vyšetření u imunosuprimovaných pacientů jsou pro špatnou tvorbu protilátek málo spolehlivá (11-13), zatímco u zdravých jedinců nacházíme často vysoké titry protilátek proti *C. albicans* (12,13). K doporučeným vyšetřením patří detekce specifických antigenů, např. imunoprecipitační analýza mananů buněčné stěny kvasinek (12). Ani senzitivita tohoto vyšetření však není vždy dostatečná při rutinní diagnóze invazivní mykotické infekce (12,13).

Zcela novým a u nás dosud zřídka používaným přístupem k diagnostice invazivních mykotických infekcí je detekce specifické sekvence houbové DNA v klinických materiálech metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) (14-16, 20). Princip této metody spočívá v amplifikaci a následné detekci sekvence DNA specifické pro určitý organismus nebo skupinu organismů. Ve zde předkládaném sdělení se jednalo o detekci specifické houbové ITS2 (internal transcribed spacer) sekvence, umožňující rychlou a přesnou diagnostiku invazivních mykotických infekcí (14). Tato sekvence se

nachází ve 40 až 80 kopiích v genomu všech hub mezi geny kódujícími 5,8S rRNA a 25S rRNA. Ačkoliv je sama sekvence ITS2 druhově vysoce specifická, použité primery ITS3 a ITS4 jsou v okolních konzervativních oblastech (18, 19). Cílem studie bylo zavedení této nové diagnostické metody a posouzení jejího přínosu v klinické praxi.

MATERIÁL A METODY

Pacienti

V průběhu 18 měsíců od září 1997 do února 1999 bylo na 1. Dětské interní a onkologické klinice léčeno 24 dětí (13 chlapců a 11 dívek) ve věku 1-18 let, které prodělaly alespoň jednu epizodu febrilní neutropenie (tělesná teplota nad 38,5 °C nebo opakovaně nad 38 °C v intervalu minimálně 4 hodin u pacienta s absolutním počtem neutrofilních granulocytů pod 500x10⁶/l periferní krve) v průběhu protinádorové léčby. Jednalo se o 15 pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií, 6 pacientů s akutní myeloidní leukémií, 1 pacienta s VAHS (virem asociovaný hemofagocytární syndrom), 1 pacienta s neuroblastomem a 1 pacienta s osteosarkomem. Při výskytu febrilní neutropenie bylo prováděno současně vyšetření hemokultur a vyšetření metodou PCR z plné krve na přítomnost houbové DNA. Odběr hemokultur byl prováděn opakovaně 2-3x při vzestupu tělesné teploty, při třesavce z centrálního venózního katétru (CVK) i z periferní krve. V případě negativního kultivačního nálezu byl znovu opakován podle klinického stavu. Odběr krve na vyšetření houbové DNA metodou PCR byl prováděn současně s prvním odběrem hemokultur z CVK i periferní krve a dále dle klinického stavu pacienta opakovaně ve 3-7 denních intervalech až do vymizení pozitivního nálezu houbové DNA v krvi.

Vyšetření metodou PCR

Izolace DNA byla provedena ze 400 µl plné krve izolačním kitem firmy *Malamité*, v.o.s.(ČR), využívající lýzy buněk detergentem a chaotropními ionty s následnou vazbou uvolněné DNA na amorfní SiO₂. DNA byla eluována do 20 µl TE pufru. Pro následnou detekci specifické houbové DNA metodou PCR bylo použito 5 µl izolátu.

Složení reakční směsi o celkovém objemu 50 µl bylo následující: 1x PCR pufr (BioVendor, ČR), 2 mM MgCl₂, 0,5 % glycerol, 20 µg/ml Red Kresol (Sigma), 100 µM každého dNTP (Boehringer-Mannheim), 0,5 µM univerzálních houbově-specifických primerů ITS3 (5' GCATCGATGAAGAACGCAGC 3') a ITS4 (5' TCCTCCGCTTATTGATATGC 3') a 2,5 U Taq rekombinantní polymeráza Taq-special (BioVendor, ČR). Reakční směs byla inkubována v termocykleru (PTC-200, MJ Research) za následujících reakčních podmínek: počáteční denaturace 96 °C / 4 min.; následuje 46 amplifikačních cyklů: 94 °C / 8 sek. (denaturace), 57 °C / 8 sek. (annealing), 72 °C / 35 sek. (extenze); finální extenze 72 °C / 2 min. Výsledný amplifikační produkt o délce okolo 330 bp byl analyzován elektroforeticky na 3 % agarózovém gelu a po obarvení ethidium bromidem vizualizován UV zářením (312 nm).

V jednotlivých reakcích bylo vyšetřováno 5 µl izolátu, což představovalo ekvivalent 50 l plné periferní krve. Při vyšetření metodou PCR byla vždy prováděna *negativní izolační kontrola* (tj. reakční směs + H₂O izolovaná stejným způsobem jako vzorek), *negativní kontrola* (tj. reakční směs + sterilní H₂O), *pozitivní kontrola* (tj. reakční směs + rekombinantní plasmid pCR2.3CA, obsahující část několikakopiové sekvence ITS2 *Candida albicans*) a pro každý vzorek byla provedena *inhibiční kontrola* (tj. reakční směs + vzorek + rekombinantní plasmid pCR2.3CA). S použitím uvedené sady kontrolních reakcí byla možnost falešné negativy i falešné positivity prakticky vyloučena. Citlivost detekce byla asi 100 mikroorganismů v 1 ml klinického materiálu. Výsledky DNA vyšetření byly známy nejpozději do 24 hodin od odběru biologického materiálu.

Antimykotická profylaxe a léčba

Pacienti s akutní lymfoblastickou leukémií vysokého rizika a pacienti s akutní myeloidní leukémií dostávali profylakticky flukonazol 4-6mg/kg/den p. o. během indukční chemoterapie a v leukopenickém období po chemoterapii. Antimykotická léčba flukonazolem 10-12mg/kg/den i.v. byla zahájována neprodleně u všech pacientů s febrilní neutropenií na základě pozitivního nálezu houbové DNA metodou PCR (do 24 hodin od odběru biologického materiálu) nebo na základě pozitivního kultivačního nálezu. V případě flukonazol-rezistentních hub byla na základě kultivačního či histologického nálezu zahájena léčba amfotericinem B v obvyklé dávce (1,4).

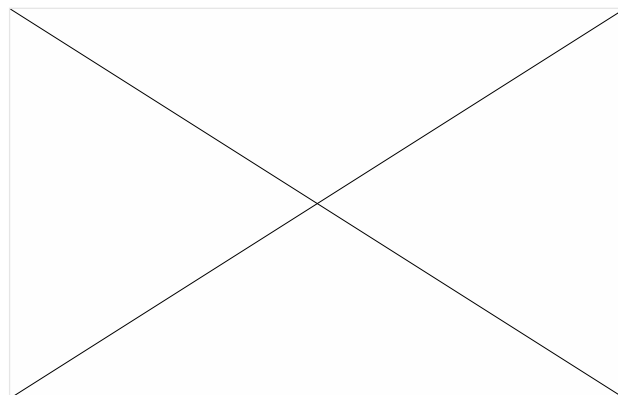
Výsledky

Ve sledovaném období bylo zachyceno celkem 20 pozitivních vzorků biologického materiálu (19 vzorků krve a 1 vzorek z abscesové dutiny biopsie plic) vyšetřovaných na přítomnost houbových patogenů metodou PCR během 11 epizod febrilní neutropenie u 10 onkologických pacientů léčených na 1. Dětské interní a onkologické klinice FN Brno (viz tab.1, Obr. 1). Kultivační vyšetření z hemokultur bylo pozitivní v 5 z 11 (45%) epizod febrilní neutropenie s PCR pozitivním nálezem houbových patogenů. U dalších dvou pacientů PCR pozitivních v krvi s negativní kultivací z hemokultury byl pozitivní kultivační nález z výtěru z krku. Ve všech kultivačních nálezech se jednalo o *Candida sp.* (viz tab.1).

U jednoho pacienta (pacient č.1, tab.1), který měl opakované pozitivní nálezy houbové DNA v krvi, došlo s odstupem 6 týdnů od skončení 16-denního období FN k rozvoji abscedující bronchopneumonie s CT nálezem aspergilomu pravé plic, který byl potvrzen histologicky z biopsie postižené plic. Také metodou PCR byl ze stejného vzorku plicní tkáně zjištěn pozitivní nález houbové DNA. U jedné pacientky byla diagnostikována plicní diseminovaná kandidóza na základě CT plic, pozitivního nálezu houbové DNA v krvi, kultivačního nálezu *C.albicans* v krvi a dobré odpovědi na léčbu flukonazolem.

Délka trvání febrilní neutropenie u pacientů s pozitivním PCR nálezem houbových patogenů se pohybovala od 2 do 16 dnů s mediánem 8 dnů. Ve třech případech se jednalo o osídlení CVK kandidami (*C. tropicalis* byla i kultivačně potvrzena u dvou pacientů) s klinickým obrazem katetrové sepse. U všech tří pacientů byl CVK odstraněn do 24-48 hodin, z toho u dvou z těchto pacientů trvala FN pouze 2, resp. 3 dny. FN po vyjmutí infikovaného CVK trvala u všech tří pacientů maximálně 48 hodin. U ostatních pacientů došlo k fungémii v den 1-10 (medián den 8) trvání FN. U 4 pacientů byla dále kultivačně zjištěna bakteriální seps na počátku epizody FN (viz tab.1).

Obr. 1: Detekce univerzální mykotické sekvence ITS2 u 10 pacientů (11 epizod FN) metodou PCR podle tab. 1. Číslo na elektroforetogramu označují jednotlivé pacienty, symboly 2a, 2b označují první a druhou epizodu FN u pacienta č. 2, M označuje dráhu s velikostním standardem (velikosti fragmentů od 100 do 2000 bp), NK negativní kontrolu.



Tab. 1: Vyšetření pacientů s febrilní neutropenií s pozitivním nálezem houbové DNA metodou PCR v biologickém materiálu

Číslo pac.	Pohlaví	Věk (let)	Základní diagnóza ⁺	Délka trvání FN*(dny)	Biolog. materiál**	PCR*** vyšetření z krve	Kultivační vyšetření z hemokultury	Klinický stav	Poznámka
1	M	18	osteosarkom	16	HK	D10 [§] +++ D13 ++ D57 ⁺⁺ ++	opakovaně negativní	G- sepse ^{§§} , enterocolitis D8-16; colitis D8-16; abscedující bronchopneumonie D57	<i>Aspergillus sp.</i> z biopsie plic D57
2	M	17	ALL-HR	10	HK	D5 ++ D8 ++ D10 +	D5 <i>C. albicans</i>	FN, mukositis	1. epizoda FN
2	M	17	ALL-HR	12	HK	D8 +++ D10 +	D8 <i>C. glabrata</i>	G+ sepse D1	2. epizoda FN
3	M	5	neuroblastom	10	HK [#]	D8 +++	D8 <i>C. tropicalis</i>	FN, septický CVK D8	extrakce CVK D10
4	M	4	ALL	6	HK	D1 ++	negativní	FN, mukositis	<i>C. albicans</i> ve výtěru z krku D1
5	Ž	3	ALL	9	HK	D8 +	negativní	G- sepse D1, mukositis	<i>C. albicans</i> ve výtěru z krku D1
6	M	4	ALL	2	HK [#]	D1 +++	negativní	septický CVK D1	extrakce CVK D2
7	M	9	ALL	3	HK [#]	D1 +++	D1 <i>C. tropicalis</i>	septický CVK D1	extrakce CVK D2
8	Ž	12	ALL	8	HK	D5 ++ D8 +++ D11 ++	D8 <i>C. albicans</i>	FN, diseminovaná plicní kandidóza D5-14	
9	M	1	AML	5	HK	D1+ D8 +	opakovaně negativní	FN, mukositis	
10	Ž	4	AML	8	HK	D8 ++ D15 +	opakovaně negativní	G+ sepse D3	

⁺ ALL = akutní lymfoblastická leukemie (HR = vysokého rizika), AML = akutní myeloidní leukemie

⁺⁺ vyšetření na přítomnost houbové DNA z abscesové dutiny biopsie plic

[§] D = den od začátku febrilní neutropenie

^{§§} G-, G+ sepse = sepse Gram negativními, resp. Gram pozitivními, bakteriemi prokázaná kultivačním nálezem z hemokultury

^{*} FN = febrilní neutropenie; CVK = centrální venózní katetr;

^{**} Biologický materiál (HK = hemokultura odebraná z periferní žíly; HK[#] = hemokultura odebraná z CVK při PCR negativním nálezem hemokultury z periferní žíly), který byl vyšetřován metodou PCR na přítomnost houbové DNA a současně také kultivačně.

^{***} Semikvantitativní vyšetření metodou polymerázové řetězové reakce na přítomnost houbové DNA v biologickém materiálu: +++ silně pozitivní, ++ středně pozitivní, + slabě pozitivní, - negativní

Antimykotická léčba fluconazolem v dávce 10-12mg/kg/den i.v. byla zahajována na základě pozitivního nálezu houbové DNA v krvi do 24 hodin po odběru nebo na základě kultivačního nálezu *C. albicans* v krvi. Fluconazol byl podáván minimálně 7 dní od posledního pozitivního nálezu houbové DNA v krvi metodou PCR, nejméně však 14 dní. V případě kultivačního nálezu flukonazol-rezistentní *C. glabrata* a *C. tropicalis* byli pacienti léčeni amfotericinem B v obvyklé dávce po dobu minimálně 14 dní. Pacient č.1 v tab.1 dostával v období FN fluconazol na základě pozitivního nálezu houbové DNA v krvi. Kultivační vyšetření na přítomnost hub byla v tomto období nevytěžná. Po zjištění aspergilomy, který se objevil za 8 týdnů od začátku FN, byl pacient, vzhledem ke sníženým renálním funkcím po předchozí chemoterapii obsahující cis-platinu, přeléčen liposomálním amfotericinem 4mg/kg/den i.v. po dobu 28 dní a dále itraconazolem p.o. po dobu 2 měsíců.

Diskuze

Zástupci rodů *Candida* a *Aspergillus* se v posledních letech dostali mezi 10 nejčastějších patogenů nacházejících v období FN u onkologických pacientů (2). Právě proto je věnována velká pozornost jejich diagnostice a léčbě. Naše výsledky ukazují, že citlivost detekce mykotických infekcí metodou PCR byla vyšší než detekce kultivací, což je dáno relativně nižší citlivostí kultivačních metod. Obzvláště u intenzivně léčených pacientů bývá vysoká sérová hladina antimykotik, což může být rovněž zdrojem neúspěchu kultivace na umělých půdách. Vysoká citlivost PCR metody byla ještě zesílena detekcí úseku DNA, který se nachází v genomu hub

ve 40 až 80 kopiích, což umožňuje zachytit až jednotlivých mikroorganismů ve vzorku klinického materiálu. Samotné vyšetření je možno provést během 4 hodin po obdržení biologického materiálu, což žádná jiná metoda přímé detekce patogenního mikroorganismu neumožňuje. Velmi přínosný je také fakt, že metoda umožňuje vyšetřování prakticky jakéhokoliv biologického materiálu.

V předkládané práci byla detekována vysoce konzervativní univerzální sekvence, vyskytující se v genomu všech klinicky významných patogenních hub, nikoliv však v genomu bakterií, *Pneumocystis carinii*, živočichů a většiny rostlinných druhů. Z obr.1 je zřejmý určitý rozdíl ve velikostech amplifikačních produktů, který je způsoben mezidruhovým délkovým polymorfismem v této sekvenci. Samotná sekvence ITS2 je totiž vysoce druhově sekvencně specifická, což do budoucna zřejmě umožní nejen velmi rychlou univerzální detekci, ale také rychlou druhovou specifikaci detekovaných patogenních hub.

Klinický přínos rychlé DNA diagnostiky patogenních hub je nesporný. Často diskutovanou otázkou však zůstává nasazení vhodné antimykotické terapie (1-4). Amfotericin B představuje vysoce účinný lék jak v profylaxi, tak v terapii mykotické infekce u imunosuprimovaných pacientů s širokým spektrem účinku na většinu patogenních hub, včetně nejčastěji se vyskytujících kmenů rodů *Candida* a *Aspergillus*.

Obávanou komplikací léčby amfotericinem B je nefrotoxicita, která může limitovat jeho použití, zejména u pacientů léčených nefrotoxicitními cytostatiky, antibiotiky či jinými nefrotoxicitními léky. Slibnou se ukazuje možnost tuto nefrotoxicitu výrazně

omezit vhodnou profylaxí (21, 22), případně použitím liposomálního amfotericinu B, který je podstatně méně nefrotoxický, avšak ekonomicky značně nákladný (1,2,6). Novou skupinou antimykotik jsou azolové deriváty. Především fluconazol je minimálně toxický a vysoce účinný u většiny infekcí způsobených *Candida sp.*, zejména *C. albicans*, jak bylo opakovaně prokázáno experimentálně i v klinických studiích (2,3,17). Vzhledem ke zjištění, že kandidové infekce tvoří asi 2/3 všech mykotických infekcí u onkologických pacientů, jeví se jeho použití v první linii antimykotik jako oprávněné. Léčba antimykotiky je zpravidla zahajována empiricky po 3- až 5denním trvání FN, která nereaguje na léčbu antibiotiky (1,4,6). V našem souboru jsme měli možnost, vzhledem k rychlé detekci PCR metodou při diagnostice patogenních hub, zahájit cílenou antimykotickou léčbu na základě pozitivního nálezu houbové DNA do 24 hodin. Neprodlené zahájení léčby flukonazolem a extrakce houbami infikovaného CVK znamenala rychlé zlepšení klinického stavu pacientů.

Pacienti s kultivačním nálezem flukonazol-rezistentní kvasinky, resp. aspergilla, byli úspěšně léčeni amfotericinem B. Použití tohoto toxického antimykotika tak bylo vyhrazeno pouze pro léčbu čtyř z 11 epizod mykotické infekce, ostatní epizody byly úspěšně zvládnuty časnou léčbou flukonazolem. Závěrem je nutné zdůraznit, že genetické metody nemohou v klinické praxi zcela nahradit klasické mikrobiologické metody. Neumožňují například prozatím analýzu rezistencí zachycených kmenů k antimykotikům. Z praktického hlediska jejich masivní nasazení limituje také jejich stále relativně vyšší cena. Přes všechny jejich nesporné výhody je i nadále vhodné je používat společně s metodami kultivačními. Pro jejich vysokou rychlost a citlivost je pak vhodné doplňovat klasickou diagnostiku infekčních komplikací u těch skupin pacientů, které jsou z hlediska mykotických infekcí obzvláště rizikové.

Literatura

- Pizzo P.A., Poplack D.G.: Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott-Raven 1997: 103-28;
- Kibbler C.C., Prentice H.G.: A reappraisal of current approaches to the management of fungal infections in neutropenic patients. Curr. Opin. Infect. Dis. 1998, 11: 397-400;
- De Pauw B.E.: Practical modalities for prevention of fungal infections in cancer patients. Europ. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. 1997, 16: 32-41;
- Pizzo P.A.: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N. Engl. J. Med. 1993, 328: 1323-31;
- Lehmbecher T., Foster C., Vázquez N., et al.: Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. J. Ped. Hematol. Oncol. 1997, 19: 399-417;
- Bodey G.P., Bueltmann B. et al.: Fungal infections in cancer patients. Europ. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. 1992, 11: 99-109;
- Martino P., Girmenia C., et al.: *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. Cancer. 1989, 64: 2030-4;
- Anaissie E., Bodey G.P., et al.: New spectrum of fungal infections in patients with cancer. Rev. Infect. Dis. 1989, 11: 369;
- Pizzo P.A., Robichaud K.J., et al.: Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: prospective study of 1001 episodes. Medicine 1982, 61: 153;
- Dupont B.: Clinical manifestations and management of candidosis in the compromised patient. In D.W. Warnock and M.D. Richardson (ed.): Fungal infection in the compromised patient 1990, 55-84;
- Kaufman L.: Mycoserology: its vital role in diagnosing systemic mycotic infections. Jpn. J. Med. Mycol. 1983, 24: 1-8;
- Kaufman L., Reiss E.: Serodiagnosis of fungal diseases. In N.R. Rose, H. Friedman, J.L. Fahey (ed.), Manual of clinical laboratory immunology 1986, 446-66;
- Bougnoix M.E., Hill C., et al.: Comparison of antibody, antigen and metabolite assays for hospitalized patients with disseminated or peripheral candidiasis. J. Clin. Microbiol. 1990, 28: 905-9;
- Dendis M., Horváth R., Černý J., Benedík J.: Využití genetických metod při detekci patogenů u komplikací po rozsáhlých chirurgických výkonech. Rozhl. Chir. 1998, 77: 567-73;
- Shin J.H., Nolte F.S., Morrison C.J.: Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method. J. Clin. Microbiol. 1997, 35: 1454-9;
- Kappe R., Okeke C.N., et al.: Molecular probes for the detection of pathogenic fungi in the presence of human tissue. J. Med. Microbiol. 1998, 47: 811-20;
- Walsh T.J., Lee J., et al.: Experimental basis for use of fluconazole for preventive or early treatment of disseminated candidiasis in granulocytopenic host. Rev. Infect. Dis. 1990, 12 (Suppl. 3): S307-17
- Holmes A.R., Cannon R.D., Shepherd M.G., Jenkinson H.F. Detection of *Candida albicans* and Other Yeasts in Blood by PCR. J Clin Microbiol. 1994, 31(1): 228-231
- Fujita S., Lasker B.A., Lott T.J., Reiss E., Morrison C.J. Microtitration Plate Enzyme Immunoassay To Detect PCR-Amplified DNA from *Candida* Species in Blood. J Clin Microbiol. 1995, 33(4): 962-967
- Mayer J., Kovařík A., Vorlíček J., Čihálová J., Kubálek V. Efficacy of polymerase chain reaction for detection of deep mycotic infections: Confirmation by autopsy. Mycoses 1998, 41: 471-475
- Mayer J., Doubek M., Vorlíček J. Must we really fear toxicity of conventional amphotericin B in oncological patients? Support. Care Cancer 1999, 7: 51-56
- Mayer J., Doubek M. Nefrotoxicita konvenčního amfotericinu B u onkologických nemocných a možnosti její profylaxe. Klin.Onkol. 1998, 11: 101-106

informace

Nadační fond dr. Paula Janssena

vypisuje Hynkovu cenu

za nejlepší práci publikovanou v roce 2000 v oboru hematologie

Do výběru budou zařazeny všechny práce, které budou doručeny do sídla Nadačního fondu dr. Paula Janssena do **30. 4. 2001** a budou splňovat tato kritéria:

původní vědecká práce, monografie nebo učebnice, publikovaná v celém rozsahu v České republice či v zahraničí v roce 2000

hlavní autor je občanem ČR

hlavní autor zašle do sídla nadace 5 kopií přihlašovaného článku, případně 1 originál knihy (který po vyhodnocení nevracíme) spolu s písemným souhlasem spoluautorů práce

Zároveň je poprvé vyhlášena kategorie **Popularizace vědy**, do které mohou být přihlášeny populárně naučné knihy (případně články širšího dopadu) ve vybraných oborech včetně hematologie. Ostatní

podmínky (občanství ČR, počet kopií, souhlas spoluautorů) jsou shodné s Hynkovou cenou.

Přihlášené práce budou posouzeny odbornou komisí (v případě kategorie Popularizace vědy správní radou Nadačního fondu), v níž zasedají přední zástupci v oboru v ČR. Při hodnocení bude přihlédnuto především k aktuálnosti zpracovávané problematiky, přínosu pro další rozvoj oboru, originalitě myšlenek i formě zpracování.

Každá cena je spojena s nadačním příspěvkem ve výši 50 000 Kč, určeným k podpoře další vědeckovýzkumné činnosti.

Zájemce o účast prosíme, aby své práce zasílali do 30. 4. 2001 na adresu:

Janssen-Cilag

Nadační fond dr. Paula Janssena

k rukám pí Jitky Aubrechtové

Na Radosti 399

155 25 Praha 5-Zličín

CHROMOFOBNI KARCINOM NATIVNIH LEDVIN U PACIENTU PO TRANSPLANTACI KADAVEROZNI LEDVINY

CHROMOPHOBE CARCINOMA OF NATIVE KIDNEY IN PATIENTS AFTER CADAVERIC RENAL TRANSPLANTATION

MACEK P., VESELSKY Z., NAVRATIL P.

UROLOGICKA KLINIKA FN A LF UK, HRADEC KRALOVE

Souhrn: Vychodiska: U pacientu po transplantaci ledviny stejne jako u jinych transplantovanych existuje vyssi riziko vzniku ruznych nádorových onemocneni. V této práci autoři prezentují výskyt dvou případů chromofobního karcinomu v nativní ledvině u pacientů po transplantaci kadaverózní ledviny. Materiál a metody: Dva pacienti – jeden muž a jedna žena sledovaní v pravidelných intervalech po transplantaci ledviny, u kterých došlo k nálezů netypické expanze na nativní afunkční ledvině. U obou byl proveden radikální zákrok, transperitoneální nefrektomie. Výsledky: V obou případech šlo o orgánově ohraničený chromofobní karcinom (T2 N0 M0), funkce transplantované ledviny je stále stabilní, imunosupresi nebylo nutno vysadit. Závěr: Včasné řešení výskytu nádorového onemocnení po transplantaci orgánu je možné pouze na základě včasné diagnostiky. Můžeme nemocného pak léčit radikálně a není přitom nutné měnit schéma nastavené imunosuprese, aby nebyl ohrožen transplantovaný orgán. Uzká mezioborová spolupráce je nutností. Tyto poznatky jsou ve shodě s dosud uváděnými pracemi ve světové literatuře.

Klíčová slova: chromofobní karcinom, transplantace, imunosuprese

Summary: Backgrounds: In patients after renal transplantation as in other transplant patients exists a higher risk of various malignancies. Authors present two cases of chromophobe carcinoma in native kidney in patients after cadaveric kidney transplantation. Materials and methods: Two patients – one man and one woman followed-up regularly after kidney transplantation, in whom atypic expansion of native kidney was found. In both cases a radical transperitoneal nephrectomy was performed. Results: Both tumors were chromophobe carcinomas and organ confined (T2 N0 M0), graft function is still stable, there was no need of immunosuppression withdrawal. Conclusions: Early treatment of tumor arising after organ transplantation is possible, but only if early diagnosis is performed. Treatment could be radical enough and there isn't a necessity of immunosuppression scheme alteration, not to threaten the graft. Close cooperation among different specialities is needed. These findings match to current literature statements.

Key words: chromophobe carcinoma, transplantation, immunosuppression

Úvod

Chromofobní karcinom je samostatným typem ledvinového karcinomu. Oproti světlobuněčnému karcinomu vychází tento nádor z buněk distálních tubulů (9, 10). Tvoří jen malou část všech karcinomů ledviny - četnost je udávána 2-6,5 % (9, 23, 27). Má charakteristické mikroskopické znaky, které jej umožňují odlišit od ostatních typů karcinomů, i když někdy může být velice podobný renálnímu onkocyтому.

Makroskopicky je většinou o tumor žlutavé až mahagonové hnědé barvy, za kterou je odpovědná přítomnost lipochromního pigmentu (9, 19).

Mikroskopicky jsou buňky okrouhlé až polygonální, mají abundantní světlou až transparentní, někdy také eosinofilní cytoplasmu (23, 25, 30). Jádra mají často binukleaci, jsou hyperchromní s nepravidelnou membránou takže vytváří dojem koilocytické atypie a někteří autoři je přirovnávají vzhledem k „hrozinkám“ (25, 28, 30). V cytoplasmě jsou přítomny četné mikrovesikuly a různě významný počet mitochondrií (28, 30). Cytoplasmata také obsahuje velké množství kyselých mucinů, které jsou odpovědné za dobrou barvitelnost koloidním železem dle Haleho (9, 23, 25). Podle všech mikroskopických znaků buněk chromofobního karcinomu můžeme rozlišit dva typy - klasický, který dominuje, a eosinofilní (16, 23). Podle nejnovějších výzkumů je možné u eosinofilního typu podle ultrastrukturálních znaků dále rozlišit subtypy 1 a 2 (16).

Až u 86 % karcinomů ledviny lze detekovat chromozomální abnormality (29), z nichž některé jsou pro chromofobní karcinom dosti charakteristické, jako je kombinace

chromozomálních ztrát na 1,2,6,10,13 a 17 chromozomu (12). Ploidie jader je velice rozdílná (1, 12, 23). U tohoto nádoru je popisována také o něco lepší prognóza proti ostatním ledvinovým karcinomům – metastazuje později, při větších rozměrech a zdá se, že hlavním místem metastáz by mohla být játra (15, 21, 26).

Materiál

V našem transplantačním centru (TC) při Urologické klinice FN a LF v Hradci Králové jsme během posledních 5 let, které jsme hodnotili, provedli 217 transplantací ledviny. Při dlouhodobém sledování transplantovaných pacientů jsme diagnostikovali a následně odoperovali tři pacienty, z toho dvě ženy a jednoho muže, u kterých došlo po transplantaci kadaverózní ledviny ke vzniku karcinomu ve vlastní afunkční ledvině. U jedné pacientky se jednalo o světlobuněčný karcinom a u jednoho muže a jedné ženy byl prokázán chromofobní karcinom. Nález byl ve všech případech zjištěn při pravidelných kontrolách po transplantaci a v obou případech chromofobního karcinomu předoperační zobrazovací vyšetření nemohla jednoznačně rozlišit mezi tumorem nebo cystou vyplněnou hematodem. U obou pacientů s chromofobním karcinomem byla provedena transplantace ledviny (TL) po 26 resp. 16 měsících v pravidelném dialyzačním programu (třikrát týdně hemodialýza). Následně trvale dostávali imunosupresivní terapii, jejíž základním lékem byl cyklosporin A. Oba pacienti byli léčeni kombinací cyclosporinu A v dávce 2x75 resp.

2x100 mg/den, čemuž odpovídaly hodnoty posledních známých hladin cyclosporinu 79,9 resp. 145,5 ng/ml a prednisonu v dávce 5 mg/den v obou případech.

Výsledky

Léčba byla chirurgická – provedení radikální nefrektomie. Velikost tumorů byla 40 resp. 50 mm a po rozříznutí bylo zřejmé dobré ohraničení, ale necharakteristický vzhled – měly červenofialovou barvu a napodobovaly cystu vyplněnou hematodem.

Na základě komplementárních a histologického vyšetření bylo prokázáno, že se jednalo o tumory pouze lokální, středně dobře diferencované, bez postižení regionálních lymfatických uzlin nebo vzdálených metastáz, bez invaze do velkých cév či ledvinné pánvičky. V současné době jsou pacienti 5 resp. 25 měsíců po nefrektomii bez známek recidivy nebo vzdálených metastáz a jsou pravidelně sledováni v 3-měsíčních intervalech. U žádného z pacientů nebylo třeba provést úpravu imunosupresivní terapie v souvislosti s operací a oba jsou v dobrém zdravotním stavu s uspokojivou funkcí transplantované ledviny.

Diskuse

Etiologie ledvinných tumorů není zatím dostatečně objasněna, ale jsou známy některé rizikové faktory, které se mohou na vzniku tumorů ledvin podílet. Jedná se zejména o kouření, abúzus analgetik (především fenacetinových), vysoký příjem tuků v potravě, chronická expozice ozáření, práce s azbestem nebo v kožedělném a obuvnickém průmyslu a také chromozomové abnormality, ať se jedná o dědičná onemocnění (von Hippel-Lindauova choroba) nebo spontánně vzniklé mutace chromozomů (9, 10).

U pacientů v dialyzačně – transplantačním programu k tomu ještě přistupují dva další faktory. Jde o získané cystické onemocnění ledvin, které má u dialyzovaných pacientů vysoký výskyt (je přítomno až v 30,6 % případů) (11) a je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku tumorů ve 2,9-5,8 % (9, 11, 17, 20). Tyto tumory mohou být i bilaterální (11, 22). Dalším faktorem podléhajícím se na zvýšené incidenci nádorů ledvin po transplantaci je imunosuprese, kdy nejdiskutovanější látkou je cyclosporin A. U pacientů, kde byl užíván, je zaznamenán vyšší výskyt různých nádorových onemocnění včetně nádorů ledvin a také jejich vyšší agresivita (2, 3, 7, 18). Jedná se zejména o nádory kožní a z dalších Kaposiho sarkom, uroteliální karcinomy, karcinomy tračnicku a také karcinomy ledvin (2, 4, 7, 20). Zajímavé je, že incidence nádorového onemocnění je vyšší u mladších jedinců, a s věkem se riziko snižuje (17). Tento fakt však dosud nebyl uspokojivě vysvětlen.

Nejvíce zkoumanou látkou, která s tím může mít souvislost,

je mediátor produkovaný leukocyty při ovlivnění cyclosporinem – transformující růstový faktor beta (TGF-beta). Účinkem cyclosporinu A na lymfocyty dochází zejména k ovlivnění (výraznému snížení) produkce interleukinu-2, ale na druhé straně výrazně vzrůstá produkce TGF-beta. Zvýšené hladiny lze detekovat intrarenálně, ale také volně v plasmě (5, 6, 13, 14, 24). Mimo jiné je to jedna z látek, které se podílí na nefrotoxicitě cyclosporinu A. TGF-beta pravděpodobně mění funkce imunologického dohledu (surveillance) přímým ovlivněním buněk imunitního systému. Jeho účinkem dochází k fenotypovým změnám buněk, včetně zvýšené invazivity ještě netransformovaných buněk. Také nádorové buňky v buněčných liniích in vitro vykazovaly při ovlivnění cyclosporinem A morfologické změny, zvýšenou mobilitu a invazivní růst. Všem změnám bylo možné zabránit podáváním anti-TGF-beta protilátek (13, 14). Je to v určitém rozporu s dřívějšími názory, podle kterých byla za vyšší výskyt nádorů u transplantovaných odpovědná dysfunkce imunitního systému navozená cyclosporinem.

Jsou však intenzivně zkoumány i jiné možné mechanismy, které se mohou podílet na vyšším výskytu a větší agresivitě nádorových onemocnění u transplantovaných. Zmínili bychom především dva: vyšší náchylnost k virové karcinogenezi, která se může vzhledem k imunosupresi uplatnit (17) a také úlohu P-glykoproteinu, který funguje jako membránová pumpa pro xenobiotika, včetně cyclosporinu A. Ten také působí kompetitivní inhibicí tohoto proteinu v tubulárních buňkách. Vzhledem k možné interakci P-glykoproteinu a proteinkiny C může dojít k aktivaci ras onkoproteinů (8).

Závěr

Pacienti po transplantaci ledviny vyžadují trvalou péči, kdy je sledována především funkce štěpu. Vzhledem ke znalosti rizik souvisejících nejen s dialýzou a imunosupresivní terapií po transplantaci, je třeba pečlivě monitorovat funkci štěpu, ale také ostatní tělesné systémy a to z hlediska depistáže nádorových onemocnění. U sledovaných pacientů s transplantovaným orgánem je důležité pravidelné provádění celkových prohlídek. Na základě našich zkušeností a z rešerší ze světové literatury doporučujeme kromě sledování nefrologem, také pravidelné urologické kontroly, jejichž součástí je ultrazvukové vyšetření štěpu a nativních ledvin a úzkou spolupráci se specialisty jiných oborů. Je možné tak zachytit nádory v časných klinických stadiích a provést včasnou léčbu s vysokým procentem úspěšnosti. V souladu se světovou literaturou také vidíme nutnost v plném pokračování imunosupresivní terapie s cílem maximálně prodloužit funkčnost štěpu.

Literatura

1. Akhtar, M., Chantziantoniou, N.: Quantitative image cell analysis of cytologic smears for DNA ploidy in renal parenchymal neoplasms. *Diagn. Cytopathol.*, 21, 1999, č. 3, s.223-9.
2. Bedani, P.L., Risichella, I.S., Strumia, R., Cavazzini, L., Gilli, P., Calastrini, C., Verzola, A., Stabellini, G.: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: pathogenetic relation between the reduced density of Langerhans cells and cyclosporin-A therapy. *J. Nephrol.*, 12, 1999, č. 3, s. 93-6.
3. Breza, J., Navratil, P.: Renal Transplantations in Adults. *BJU Int*, 84, 1999, č. 2, s. 216-23.
4. Caposcale, E., Bignardi, L., Adorni, A., D'Errico, G., Viola, V., Botta, G.C.: Neoplasms and kidney transplantation. Case contribution. *Minerva Urol.Nefrol.*, 50, 1998, č. 2, s.127-31.
5. Cohen, A.H., Nast, C.C.: TGF-beta in renal allograft rejection. *Miner Electrolyte Metab*, 24, 1998, č. 2-3, s.197-201.
6. Cuhaci, B., Kumar, B.S., Bloom, R.D., Pratt, B., Haussman, G., Laskow, D.A., Alidoost, M., Grotkowski, C., Cahill, K., Butani, L., Sturgill, B.C., Pankewycz, O.G.: Transforming growth factor-beta in human allograft chronic fibrosis correlate with rate of decline in renal function. *Transplantation*, 27, 68, 1999, č. 6, s.785-90.
7. Dantal, J., Hourmant, M., Cantarovich, D., Giral, M., Blanco, G., Dreno, B., Soulillou, J.P.: Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporine regimens. *Lancet*, 351, 1999, č. 9103, s. 623-8.
8. del Moral, R.G., Olmo, A., Aguilar, M., O'Valle, F.: P glycoprotein: a new mechanism to control drug-induced nephrotoxicity. *Exp. Nephrol.*, 6, 1998, č. 2, s. 89-97.
9. Dvořáček, J. a kol.: *Urologie*. I., Praha, ISV, 1998, 1772 s.
10. Eichenauer, R.H., Vanherpe, H.: *Urologie – klinika a praxe*, Praha, Scientia medica, 1996, 624 s.
11. Gulani, A.C., Daily, P.P., Kilambi, N.K., Hamrick-Turner, J.E., Butkus, D.E.: Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Transplantation*, 27, 66, 1998, č. 12, s. 1669-72.
12. Gunawan, B., Bergmann, F., Braun, S., Hemmerlein, B., Ringert, R.H., Jakse, G., Fuzesi, L.: Polyploidization and losses of chromosomes 1,2,6,10,13 and 17 in three cases of chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 110, 1999, č. 1, s. 57-61.
13. Hojo, M., Morimoto, T., Maluccio, M., Asano, T., Morimoto, K., Lagman, M., Shimbo, T., Suthanthiran, M.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 11;397(6719), 1999, s. 530-4.
14. Khanna, A., Cairns, V.R., Becker, C.G., Hosenpud, J.D.: Transforming

- growth factor (TGF)-beta mimics and anti-TGF-beta antibody abrogates the in vivo effects of cyclosporine: demonstration of direct role of TGF-beta in immunosuppression and nephrotoxicity of cyclosporine. *Transplantation*, 27;67, 1999, č. 6, s. 882-9.
15. Kukuchi, E., Tanomogi, H., Hasegawa, S., Shmizu, K., Yamataka, K., Miyakita, M.: A case of surgical resection for metachronous multiple liver metastases of chromophobe cell renal carcinoma. *Hinyokika Kyo*, 44, 1998, č. 10, s.715-7.
 16. Latham, B., Dickersin, GR., Oliva, E.: Subtypes of chromophobe cell renal carcinoma: an ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am. J. Surg. Path.*, 23, 1999, č.5, s. 530-5.
 17. Maissoneuve, P., Agodoa, L., Gellert, R., Stewart, JH., Buccianti, G., Lowenfels, A.B., Wolfe, R.A., Jones, E., Disney, A.P., Briggs, D., McCredie, M., Boyle, P.: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*, 10;354, 1999, č. 9173, s. 93-9.
 18. Masuhara, M., Ogasawara, H., Katyal, S.L., Nakamura, T., Shinozuka, H.: Cyclosporine stimulates hepatocyte proliferation and accelerates development of hepatocellular carcinomas in rats. *Carcinogenesis*, 14, 1993, č.8, s.1579-84.
 19. Michal, M., Hes, O., Svec, A., Ludvikova, M.: Pigmented microcystic chromophobe cell carcinoma: a unique variant of renal cell carcinoma. *Ann. Diagn. Pathol.*, 2, 1998, č. 3, s.149-53.
 20. Ondruš, D., Přibylincová, V., Breza, J., Bujdák, P., Mikloši, M., Řezníček, J., Zvara, V.: The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int. Urol. Nephrol.*, 31, 1999, č. 4, s. 417-22.
 21. Renshaw, A.A., Richie, J.P.: Subtypes of renal cell carcinoma. Different onset and sites of metastatic disease. *Am.J. Clin. Pathol.*, 111, 1999, č. 4, 539-43.
 22. Sant, G.R., Ucci, A.A. Jr.: Acquired renal cystic disease and adenocarcinoma following renal transplantation-a current urologic perspective. *Urol. Int.*, 60, 1998, č. 2, s.108-12.
 23. Sanz Perez, G., Arocena Garcia-Tapia, J., Zudaire Bergera, J.J., Diez-Caballero, F., Martin-Marquina, A., Rodriguez-Rubio Coratadellas, F., Rosell-Costa, D., Robles, J.E., Berian Polo, J.M.: Chromophobe carcinoma of the kidney. *Actas Urol. Esp.*, 23, 1999, č. 4, s.323-6.
 24. Shin, G.T., Khanna, A., Ding, R., Sharma, V.K., Lagman, M., Li, B., Suthanthiran, M.: In vivo expression of transforming growth factor-beta1 in humans: stimulation by cyclosporine. *Transplantation*, 15;65, 1998, č. 3, s. 313-8.
 25. Skinnider, BF., Jones, EC.: Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. A comparison of colloidal iron staining and electron microscopy. *Am. J. Clin. Pathol.*, 111, 1999, č. 6, s.796-803.
 26. Taki, A., Nakatani, Y., Misugi, K., Yao, M., Nagashima, Y.: Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod. Pathol.*, 12, 1999, č. 3, s. 310-7.
 27. Thoenes, W., Storkel, S., Rumpelt, H.J.: Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 48, 1985, č. 3, s. 207-17.
 28. Tickoo, S.K., Amin, M.B.: Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. Analysis of their potential utility in the differential diagnosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 110, 1998, č. 6, s.782-7.
 29. Verdorfer, I., Hobisch, A., Hittmair, A., Duba, HC., Bartsch, G., Utermann, G., Erdel, M.: Cytogenetic characterisation of 22 human renal cell tumours in relation to a histopathological classification. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 111, 1999, č. 1, s. 61-70.
 30. Wiatrowska, B.A., Zakowski, M.F.: Fine-needle aspiration biopsy of chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma: comparison of cytomorphologic features. *Cancer*, 87, 1999, č. 3, s.161-7.

informace

5. VYDÁNÍ TNM KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ (PŘEKŁAD)

BEŠKA F.¹⁾, NOVÁK J.²⁾

¹⁾NÁRODNÍ REGISTR,

²⁾MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

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 uživatelskými 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 nově 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.

ARDS JAKO KOMPLIKACE LÉČBY AKUTNÍ LEUKEMIE A MDS U DĚTÍ

ARDS AS A COMPLICATION OF ACUTE LEUKEMIA AND MDS TREATMENT IN CHILDREN

*VÁVRA V., CRHOVÁ L., ŠRÁMKOVÁ L., SMÍŠEK P., SEDLÁČEK P., STARÝ J., **DLASK K.,

*2. DĚTSKÁ KLINIKA FN - MOTOL, PRAHA

**ARK - FN - MOTOL

Souhrn: V posledních 8 letech bylo na našem pracovišti léčeno 283 dětí s akutní leukémií či myelodysplastickým syndromem. Akutní syndrom respirační tísně (ARDS) se vyvinul u 13 dětí (tj. 4,6%). Z nich 7 dětí bylo léčeno pro akutní myeloidní leukémií, 5 pro akutní lymfatickou leukémií a 1 pro myelodysplastický syndrom. ARDS se rozvinul následně po agresivní chemoterapii v souvislosti s febrilní neutropenií či prokázanou sepsí. Klinickými projevy ARDS byly: tachypnoe, dyspnoe, parciální respirační insuficience a intersticiální plicní změny na rtg - snímku hrudníku. Jedenáct pacientů vyžadovalo ventilační podporu. U 6 pacientů jsme se v počátcích ARDS snažili zvrátit další rozvoj respirační insuficience podáním bolusů steroidů. Zemřelo 5 dětí, všechny s diagnózou AML. ARDS se podařilo zvládnout u 8 dětí (6 ventilovaných a 2 neventilovaných). Se stoupající agresivitou chemoterapie narůstá počet dětských pacientů postižených ARDS.

Klíčová slova: ARDS - febrilní neutropenie - AML - aplazie po 1. bloku léčby

Summary: In last 8 years 283 children with acute leukemia or MDS were treated in our department. ARDS developed in 13 cases of children treated for hematologic malignancy, it represents 4,6% of all children. There were 7 children treated for AML, 5 for ALL, 1 for MDS. Clinical symptoms of ARDS were: tachypnea, dyspnea, partial respiratory insufficiency and interstitial lung changes on chest X - ray. Together with ARDS the febrile neutropenia was present in all cases. Most patients developed ARDS as a consequence of induction chemotherapy. In 6 patients bolus of steroids was given. Mechanical ventilation needed 11 of the patients. Five children died, all with the diagnosis AML. ARDS resolved in 6 ventilated and 2 nonventilated patients. Incidence of ARDS seems to increase with the use of more aggressive chemotherapy.

Key words: ARDS - febrile neutropenia - AML - aplasia after 1. block of chemotherapy

Modernizace léčebných protokolů pro chemoterapii akutních leukémií jde v současnosti cestou zvyšování dávky a počtu aplikovaných cytostatik. Tyto postupy prodlužují dobu trvání postchemoterapeutické neutropenie a dávají čas rozvoji sepse. ARDS je další závažnou komplikací, která vzniká v souvislosti se sepsí a postihuje pacienty léčené pro hematologickou maligní chorobu. Poprvé byl ARDS popsán a klinicky definován Ashbaughem v roce 1967 jako akutní syndrom respirační tísně vyžadující mechanickou ventilaci, s difúzními intersticiálními infiltrativními změnami na rtg plic. Patofyziologickou podstatou syndromu je zvýšení permeability endotelu kapilár a epitelu plicních alveolů. Tímto mechanismem dochází k průniku tekutiny bohaté na bílkoviny do intersticia a alveolárního prostoru. Vzniká tak intersticiální a intralveolární plicní edém, dochází k poruše syntézy surfaktantu a vzniku mikroatelektáz, k redukci plicní poddajnosti a nárůstu intrapulmonárních zkratů. Dle literárních údajů se incidence ARDS pohybuje mezi 8,5 až 44 případy na 1 000 dětských pacientů, kteří vyžadují z různých důvodů intenzivní péči.

Etiologie ARDS a příčiny vedoucí k syndromu nejsou jednoznačné. K rozvoji syndromu mohou vést různé závažné stavy jako: sepsa, těžké infekce, šok, tonutí, pneumonie, DIC, uremie, akutní pankreatitida, tuková embolie, mnohočetné transfuze a chemoterapie.

Pacienti a metody

V období od 1/90 do 3/98 jsme na našem pracovišti léčili 283 dětí s hematologickou malignitou (ALL 202, AML 63, MDS 18), při čemž ARDS se vyskytl u 13 dětí tj. 4,6 % ze všech diagnóz. Jednotlivě podle diagnóz se vyskytl ARDS u ALL ve 2,47 %, u AML v 11 %, u MDS v 5,5 %.

ARDS jsme klinicky definovali jako stav s tachypnoí, dyspnoí a jinak poslechově chudým nálezem na plicích. Saturace Hb kyslíkem při inhalaci O₂ maskou s průtokem 5-6 l/min je menší než 0,9. Rentgenologicky je pro ARDS typický obraz oboustranné difúzní intersticiální infiltrace, která podléhá rychlému vývoji až do obrazu „bílé plíce“.

Soubor 13 dětí s ARDS sestává z 8 chlapců a 5 dívek, s průměrným věkem 9 let a 4 měsíce (minim. věk 11 měs a max. věk 17 let).

Z hlediska diagnózy: 7 dětí bylo léčeno pro AML, 5 dětí pro ALL a 1 pacient pro MDS. U těchto 13 dětí se vyskytl 14 atak ARDS. Syndrom respirační tísně navazoval na stav febrilní neutropenie ve 13 případech ze 14 atak ARDS. V 6 případech ze 14 u febrilní neutropenie došlo k identifikaci mikrobiálního agens (3x *Pseudomonas aeruginosa*, 2x *Streptococcus mitis*, 1x *E. coli* hemolyt), u 4 případů febrilní neutropenie s negativní hemokulturou nacházíme ve výtěrech agens suspektní z vyvolání sepse (1x *Serratia marcescens*, 1x *Pseudomonas aeruginosa*, 1x *E. coli* hemolyt., 1x *Staf. aureus*).

Všech 8 pacientů s AML a MDS bylo léčeno dle protokolu BFM 93 AML. ARDS vzniká u těchto pacientů 6x v neutropenii po indukční části protokolu (AIE nebo ADE blok) tj. po bloku chemoterapie, kterou tvoří cytosin arabinosid, anthracyklin Idarubicin (AIE) nebo Daunorubicin (ADE) spolu s Etoposidem. Jedenkrát je zaznamenána ataka ARDS po druhé indukci chemoterapie stejného protokolu HAM (vysokodávkovaný cytosin arabinosid s Mitoxantronem), 1x v konsolidační fázi chemoterapie.

V jednom případě vzniká ARDS za 15 dní po předtransplantačním režimu Busulfan, Cyclofosamid v souvislosti s podáváním granulocytárních koncentrátů, granulocyty stimulujícího faktoru

a ve fázi počínajícího přijímání transplantovaného štěpu kmenových buněk.

V případě diagnózy akutní lymfatické leukemie (ALL) u 5 pacientů vzniká 4x ataka ARDS a to vždy následně po intenzivní chemoterapii (Protokol I BFM 95 ALL, R1 blok BFM 90 ALL, R1 blok BFM 95 REZ, R1 blok BFM 90 ALL). V jednom případě po transplantaci kmenových buněk po myeloablativní přípravě v období přijímání štěpu.

Ze skupiny 13 dětí s maligním hematologickým onemocněním, kteří jsou postiženi ARDS zemřelo 5 dětí (38,4%). Ve všech případech jde o pacienty s AML (2x M0, 2x M4, 1x M5). Ve 4 z 5 případů ataka ARDS nastupuje v sepsi a z nich opět ve 3 případech jde o vyvolavatele *Pseudomonas aeruginosa* a *Streptococcus mitis*, *E. coli hemolyticum*.

U 13 našich pacientů s dětskou hematologickou malignitou došlo ke 14 atakám ARDS. Všichni pacienti s febrilní neutropenií a sepsí byli léčeni širokospektrými antibiotiky a antibiotiky dle citlivosti vyvolavatele. V situaci objevení se plicní symptomatologie jsme léčili všechny naše pacienty restrikcí tekutin, diuretiky, Dopaminem, mraženou plasmou, digitalizací, podávali Morfin. V některých případech jsme se pokoušeli zabránit preventivně nástupu ARDS či potom jeho progresi podáním bolusu steroidů (15-30 mg/kg). U 3 pacientů se touto léčbou daří ARDS potlačit. U 11 pacientů bylo vzhledem ke globální respirační insuficienci nutno přistoupit k řízené ventilaci režimem IPPV/PEEP. V 6 případech UPV stav zvládá, 5 pacientů na UPV umírá pod obrazem multiorgánového selhání.

Diskuse

Při zamýšlení se nad naší malou skupinou pacientů s ARDS nelze než potvrdit názor, že etiologie syndromu je polyvalentní.

Ataky ARDS u dětských hematologických malignit postihují

pacienty v souvislosti s febrilní neutropenií resp. se sepsí vyvolanou gram negativní florou tj. převážně *Pseudomonas aeruginosa* infekcí. Pozoruhodné je, že v naší skupině pacientů jsme opakovaně vykultivovali *Streptococcus mitis*, který je v literatuře opakovaně zmiňován v souvislosti s ARDS.

Ataky ARDS se objevují obecně po blocích intenzivní chemoterapie. Vzhledem k menší frekvenci výskytu AML v dětském věku je pozoruhodný vysoký výskyt ARDS u této choroby a to po indukční chemoterapii (AIE, ADE), kde podstatou chemoterapie je cytosinarabinosid v kontinuálním podávání či jako vysokodávkový - HD ara-C a skutečnost, že všechny děti, které v naší kohortě na ARDS zemřely byly postiženy tímto typem akutní leukemie.

Preventivní nebo léčebné podávání Methylprednisolonu jako bolusu v léčbě ARDS nelze prozatím vyhodnotit. Hlavní léčebnou metodou zůstává nadále umělá plicní ventilace. ARDS je i nadále etiologicky i léčebně nedeřešenou komplikací současné chemoterapie krevních malignit, která je zatížena vysokou úmrtností.

Poznámky:

AIE Ara-C 100 mg/qm/den-kontinuál. infuze, den 1.- 2.
Ara-C 100mg/qm po 12 hod. i.v., den 3.- 8.
VP-16 150 mg/qm/den, den 6.-8.
IDA 12 mg/qm (ev.50% dávka), den 3.-5.

ADE Ara-C 100 mg/qm/den-kontinuál. infuze, den 1.- 2.
Ara-C 100mg/qm po 12 hod. i.v., den 3.- 8.
VP-16 150 mg/qm/den, den 6.-8.
DNR 30 mg/qm, po 12 hod., 2x denně, den 3.-5.

HAM HD-Ara-C 3g/qm, 3 hod. infuze, po 12 hod., den 1. až 3.
MITOX 10 mg/qm/den, den 3. a 4.

Literatura

1. Yann Lorient et al., Non-Infectious Interstitial Alveolitis and Foreign Body Pulmonary Vasculitis in a Child treated for ALL, *Pediatric Pulmonology* 23:382-385, 1997
2. Bochud P.Y. et al., Bacteremia due to Viridans *Streptococcus* in Neutropenic Patients with Cancer: Clinical Spectrum and Risk Factors, *Clinical Infectious Disease* 1994, 18:25-31
3. Cordonnier C et al., Secondary Alveolar Proteinosis Is a Reversible Cause of Respiratory Failure in Leukemic Patients, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 149, pp 788-794, 1994
4. Pogliani E.M. et al., Idarubicin in combination with Cytarabine and VP-16 in the Treatment of post Myelodysplastic Syndrome Acute Myeloblastic Leukemia, *Leukemia and Lymphoma*, Vol.19, pp 473-477
5. Dompeling D.C. et al., Pre-emptive administration of corticosteroids

- prevents the development of ARDS associated with *Streptococcus mitis* bacteremia following chemotherapy with high-dose cytarabine, *Ann. Hematol.* 1994;69:69-71
6. Shearer P, Pulmonary Insufficiency Complicating Therapy with High Dose Cytosine Arabinoside in Five Pediatric patients with relapsed AML, *Cancer* October 1, 1994, Vol.74, No.7
 7. Mayer J, Kříčková J, Vorlíček J, Postižení plic u imunokompromitovaných nemocných, *IDPVZ Brno*, 1995
 8. Jyh-Her Chow et al., Adult Respiratory Distress Syndrome in Children, *Chin Med J (Taipei)*, 1993, 51: 111-5
 9. Martino R et al., Viridans *Streptococcal* Shock Syndrome during Bone Marrow Transplantation, *Acta Haematol* 1995, 94:69-73
 10. Tasaka T et al., *Streptococcus mitis* Septicemia in Leukemia Patients, Clinical Features and Outcome, *Internal Medicine* Vol 32, No 3, (March 1993)

ZPRÁVA ZE STUDIJNÍHO POBYTU V CROSS CANCER INSTITUTE V EDMONTONU

VŠIANSKÁ M.
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Ve dnech 1.5.00 až 30.6.00 jsem se zúčastnila dvouměsíčního studijního pobytu v Cross Cancer Institute (CCI) v Edmontonu v Kanadě, provincie Alberta.

Stáž, která byla zaměřena na problematiku nádorů prsu, se uskutečnila na pozvání **prof. Jeana-Marca Nabholz**, který je předsedou a zakladatelem Breast Cancer International Research Group. Patří k nejvýznamnějším osobnostem v oblasti mamární onkologie v celosvětovém měřítku. Je profesorem vnitřního lékařství a onkologie na University of Alberta, ředitelem jednotky pro transplantace kostní dřeně v CCI, předsedou Northern Alberta Breast Cancer Research Program. Je autorem více než 100 publikací a více než 230 prezentací. Po téměř desetiletém působení v CCI nyní odchází na UCLA do USA (Kalifornie), kde má v úmyslu věnovat se výzkumu nových terapeutických metod u nádorů prsu (imunoterapie, genové terapie) ve spolupráci s prof. Dennisem Slamonem.

Breast Cancer International Research Group (BCIRG) je první akademická virtuální skupina, celosvětově spolupracující na poli mamární onkologie. Její hlavní význam spočívá v hledání nových, účinnějších terapeutických postupů cestou testování efektivitu nových léků a jejich kombinací v klinických studiích (v poslední době se její pozornost soustřeďuje zejména na úlohu taxánů, herceptinu, vysokodávkované chemoterapie a nové antiestrogeny). Koncept skupiny je založen na úzké spolupráci mezi farmakologickými firmami a kliniky.

Edmonton je páté největší kanadské město, ležící na obou březích North Saskatchewan River v provincii Alberta. V místě dnešního Edmontonu byl v roce 1795 společností Hudson's Bay Company vybudován Fort Edmonton, který byl roku 1892 oficiálně povýšen na město (tehdy s 8 000 obyvateli). V dnešním Edmontonu, který je hlavním městem provincie, žije přibližně 900 000 obyvatel. Město je sídlem University of Alberta, která byla založena roku 1908 a patří k nejlepším kanadským i světovým univerzitám. V současné době má přibližně 6 000 zaměstnanců a 40 000 studentů. Studium na lékařské fakultě je obvykle pětileté, následuje tříletá residentsura v oboru vnitřního lékařství a dvouletá v oboru klinická onkologie – ta už probíhá v onkologických centrech typu CCI.

Cross Cancer Institute je komplexním onkologickým centrem, poskytujícím služby pro oblast Severní Alaberty, současně je centrem výzkumným a vzdělávacím. Je jedním z největších onkologických center v Kanadě. Patří spolu s University Hospital ke školicím zařízením lékařské fakulty, probíhá zde výuka studentů i residentů v oboru klinické onkologie, lékaři ze zahraničí sem přijíždějí za účelem studijních pobytů. CCI zaměstnává odborníky v oborech klinické onkologie, radiační onkologie, patologie, pediatrické onkology, gynekologické onkology, chirurgie a další. Je zde poměrně kvalitní laboratorní zázemí, ošetrovatelský personál, specialisté v oborech výživy, psychologové, speciální tým pro podpůrnou péči a ústavní lékárna. Ústav disponuje 44 lůžky standardní péče a 10 lůžky na jednotce pro transplantace kostní dřeně. Byl dosud hlavním centrem BCIRG, z něhož byly řízeny mezinárodní klinické studie zaměřené na mamární problematiku (po odchodu prof. Nabholz bude hlavním centrem UCLA, Edmonton však nadále zůstane významným centrem pro Kanadu).

Kliničtí onkologové v CCI pracují na jednom ze dvou oddělení: Dept. of Medicine nebo Dept. of Medical Oncology. Rozdělení je spíše formální, oddělení se nijak zvlášť neliší a velmi úzce spolupracují (a na obou odděleních jsou léčeny pacientky s nádory prsu). Moje stáž probíhala v **Dept. of Medicine**, který zaměstnává

13 klinických onkologů a 4 lékaře v residentském programu. Každý lékař se obvykle specializuje na 2 topiky: mamma-GIT, mamma-ORL oblast a podobně. Vzhledem k tomu, že jde o kliniku, téměř každý lékař je zároveň zaměstnancem university. Nutno dodat, že tato onkologická oddělení nemají vlastní lůžka. Práce klinických onkologů v CCI je totiž z velké části ambulantní: chemoterapie je většinou podávána ambulantně na stacionáři, pacienti dojíždějící ze vzdálenějších oblastí využívají možnost ubytování v hotelu, který je součástí univerzitní nemocnice. V ústavu jsou sice 2 lůžková oddělení, disponující celkem 44 lůžky, tato však poskytují zázemí všem oddělením ambulantním (tedy i radiační onkologii, paliativní péči apod.) a většinou jsou tam hospitalizováni pacienti se závažnými komplikacemi po léčbě, které nelze zvládnout ambulantně. O hospitalizované pacienty se starají lékaři z týmu podpůrné péče a rezidenti, kliničtí onkologové jsou voláni na lůžkové oddělení pouze jako konsilii.

Organizace **ambulantního provozu** v CCI mě velmi zaujala: V ústavu je celkem 6 ambulantních podjednotek (area A-F), každá s vlastní recepcí a vlastní administrativní pracovníci, zodpovědnou za organizaci provozu, objednávání pacientů apod. V rámci každé podjednotky pracují 1-2 lékaři a 1-2 sestry, kteří mají k dispozici 4 vyšetřovací boxy, kde probíhá vlastní kontakt s pacienty a jejich příbuznými. Velmi důležité je, že lékař má možnost hovořit s pacienty a jejich rodinami ve vyšetřovací místnosti o samotě, bez přítomnosti dalšího personálu, během tohoto rozhovoru nejsou nikým a ničím vyrušováni (v místnosti není telefon). V porovnání s českým onkologem může lékař jednotlivým pacientům věnovat mnohem více času (obvykle 30 minut i více, novým pacientům třeba i 60 minut). Na kontroly většina onkologických pacientů přichází v doprovodu rodinných příslušníků (což je velmi dobré z psychologického hlediska a navíc tento systém šetří čas lékařů, kteří nejsou nuceni opakovat informace zvlášť pacientovi a zvlášť dalším členům rodiny). Při vyšetření je maximálně respektována míra soukromí pacienta. Pacienti pro nás nezvykle aktivně přistupují k rozhodování o terapii na základě informací poskytnutých lékařem (k dispozici mají také neuvěřitelné množství informačních letáků o všech typech vyšetření, o toxicitě různých chemoterapeutických režimů apod.), lékař zaujímá spíše pozici konzultanta při vlastním rozhodování pacienta. Hodně pacientů využívá k získání informací internet, spontánně projevují zájem o účast v klinických studiích, podobně jako pacienti u nás se často ptají také na alternativní terapii. Práce klinických onkologů je velmi usnadněna existencí specializovaných týmů, řešících např. úpravu analgetické medikace, antiemetickou terapii, výživu apod. (tedy problémy, které nemusí nutně řešit specialista klinický onkolog). Další usnadnění představuje minimální zátěž lékařů administrativou (díky možnosti využívat diktafony). Takto získávají onkologové větší prostor pro vlastní vzdělávání a výzkumnou práci.

Péče o pacientky s nádory prsu: Jak už jsem uvedla, probíhá také většinou ambulantně. Na rozdíl od praxe například v MOÚ, mamární ambulance v CCI jsou určeny výhradně pro onkologické pacientky, neprobíhá tam tedy ani screening ani observace benigních onemocnění prsu. Existují zde tři typy **ambulancí**: pro nové pacientky přicházející po chirurgickém výkonu ke zvážení dalšího postupu, pro pacientky v průběhu adjuvantní terapie a pro pacientky s pokročilým onemocněním. Všechny tyto ambulance pracují v souladu s rozhodnutími **odborných komisí** pro danou problematiku, které podobně jako u nás tvoří tým specialistů (onkologové, radioterapeuti, radiodiagnostik, patolog, externí konsilii z chirurgie). Komise zasedají bez přítomnosti pacientek pravidelně třikrát týdně – jednou indikační komise pro nové pacientky, řešící otázky adjuvantní terapie, a dvakrát komise pro pacientky s progresí onemocnění. Pacientky, probírané na schůzkách těchto komisí, jsou zvány bezprostředně po skončení jednání komise do ambulancí, kde jsou jim jejich ošetřujícím lékařem sděleny závěry a doporučení komise. Tento systém se mi velmi líbil, neboť přináší

benefit oběma stranám – lékařům i pacientům. Lékaři měli více prostoru k otevřeně diskusi před vlastním rozhodnutím o další léčbě, mladší kolegové byli často vyzýváni k vyjádření vlastního názoru. Pacienti nebyli traumatizováni kontaktem s mnoha neznámými lidmi a nedostatkem času na objasňování doporučení komise.

Během svého pobytu v Edmontonu jsem měla příležitost blíže se seznámit také s činností týmu **odborníků pro podpůrnou péči** pod vedením Dr. Sharon Watanabe. Uvědomila jsem si význam existence takového specializovaného týmu pro onkologický ústav. Náplní práce jeho členů je jednak komplexní péče o pacienty na lůžkových oddělení (kromě ordinace vlastní onkologické léčby, která byla samozřejmě v kompetenci klinických onkologů), zejména úprava medikace (hlavně analgetické, antiemetické apod.), ale také konsilia pro ambulantní pacienty klinických onkologů, u nichž se objeví zdravotní problémy, které nemusí nutně řešit onkolog. Zajímavé bylo účastnit se ambulantních konsilií pro pacienty z jiných ústavů (většinou se jedná o pacienty po vyčerpání možnosti onkologické terapie). Tito pacienti jsou přibližně na půl dne umístěni na jednolůžkový pokoj v CCI a během této doby je postupně navštěvují různí specialisté – dietní sestra, rehabilitační sestra, sociální pracovnice, pastorační asistentka, onkolog a lékař z týmu podpůrné péče. Hovoří s pacientem o jeho problémech a potřebách; ve společné diskusi s ostatními členy týmu posléze doporučí optimální postup další péče, jehož hlavním cílem je především zlepšení kvality života pacienta.

V rámci pracovní doby mají zaměstnanci CCI příležitost pravidelně se účastnit různých přednášek a **odborných seminářů**: medical oncology resident noon rounds – konaly se každé pondělí, přednášejícími byli rezidenti v klinické onkologii, zpravidla byla prezentována zajímavá kauzistika, následovala teoretická přednáška o dané problematice, grand oncology rounds – každé úterý, semináře byly více oficiální, řečníky byli často hosté z jiných ústavů, medical teaching sessions – konaly se pravidelně v pátek odpoledne, jednalo se o edukační přednášky pro lékaře připravující se na atestaci z klinické onkologie, vždy byl probírán nějaký větší celek (např. nádory štítné žlázy, vysoko dávkovaná chemoterapie apod.), následovala diskuse lékařů s přednášejícím, která byla velmi tvůrčí. Prvních dvou typů přednášek se účastnili lékaři i sestry. Obecně nutno říci, že onkologové v Kanadě mají v průběhu pracovní doby příležitost a čas pravidelně se účastnit nesrovnatelně většího počtu edukačních akcí, než onkologové u nás.

Během stáže jsem měla také jedinečnou příležitost seznámit se blíže s **organizací klinických studií** v CCI. Zjistila jsem, že zatímco standardní terapeutické postupy v Kanadě jsou velmi blízké našim, zásadní rozdíl je v tom, že přibližně 80-90 % pacientů je zařazeno do různých klinických studií. Pacientům je vždy nabízena současně standardní i studiová léčba, překvapivě vysoké procento pacientů se však nakonec rozhodne pro účast ve studii. Díky aktivitám prof. Nabholzta a BCIRG převažují klinické studie určené pro pacientky s nádory prsu, v ústavu je hlavní randomizační centrum pro BCIRG studie. Vlastní organizace klinických studií je velmi dobře vyřešena: CCI má k dispozici tým 17 výzkumných sester, z nichž každá je zodpovědná za přibližně 3-4 klinické studie, sestry mají dokonale přehled o studiových pacientech, aktivně přicházejí za pacienty při každé kontrole na ambulance a hovoří s nimi o toleranci studiové léčby, samostatně vyplňují studiové protokoly. Personální zajištění klinických studií je vskutku záviděníhodné.

Mým superviseorem během celého studijního pobytu byl dr. John Mackey, který je asistent-profesorem klinické a experimentální onkologie na University of Alberta, zastupujícím předsedou BCIRG a předsedou Northern Alberta Breast Cancer Research Program. Pracuje jako klinický onkolog v CCI od roku 1994, je specializován na terapii nádorů prsu a ORL oblasti. Publikuje v řadě prestižních onkologických časopisů, je členem několika profesních organizací včetně RCPSC, ASCO, CAMO, AACR. Jeho hlavním zájmem jsou klinické studie zaměřené na systémovou terapii nádorů prsu a dále laboratorní výzkum faktorů, ovlivňujících rezistenci nádorových buněk na onkologickou léčbu (chemoterapii i hormonoterapii). Má kromě klinického úvazku i další úvazek v laboratoři experimentální onkologie.

Měla jsem příležitost spolupracovat s ním na výzkumném projektu, studujícím **mechanismy rezistence nádorových buněk na terapii nukleosidovými analogy**. Jedná se o dlouhodobý výzkumný projekt (do něhož je zapojen od roku 1997), založený

na spolupráci s Membrane Transport Group, což je interdisciplinární výzkumná skupina, zaměřená na studium molekulárních a buněčných mechanismů transportu látek přes plazmatickou membránu buněk. V poslední době se věnuje především otázce rezistence nádorových buněk na gemcitabin a capecitabin. Protože biochemické cíle těchto nukleosidových analog jsou intracelulární, obvykle prvním krokem v mechanismu cytotoxicity je prostup přes plazmatickou membránu. Gemcitabin a ostatní nukleosidy jsou hydrofilní takže nejsou schopny pronikat přes plazmatickou membránu cestou pasivního transportu, tj. volnou difuzí. Efektivní vstup do buňky tedy vyžaduje přítomnost specializovaných proteinů pro transport nukleosidů (nucleoside transporter proteins, NT proteiny) v plazmatické membráně. Doposud byly identifikovány 2 strukturálně odlišné skupiny proteinů, značené ENT a CNT podle toho, zda zprostředkovávají ekvilibrativní (E), tj. rovnovážný či koncentrativní (C) NT proces. Klasifikace NT aktivit je založena na funkčních a farmakologických charakteristikách, včetně transportních

Human nucleoside transporter proteins (hNT's)		
	hCNT	hENT
základní charakteristika	koncentrativní, orientace dovnitř buňky	ekvilibrativní, rovnovážné, obousměrné
výskyt	omezené pro specializované typy buněk	prakticky ve všech typech buněk
permeans	relativně úzká selektivita pro nukleosidy jako permeans	akceptují jak puriny tak pyrimidiny jako permeans
princip transportu	Na ⁺ /nukleosid symport po směru koncentračního gradientu Na ⁺ a proti směru gradientu nukleosidu	transport nezávislý na Na ⁺
struktura	650 aminokyselin 14 transmembránových domén	450 aminokyselin 11 transmembránových domén
podskupiny	hCNT1 – preference pyrimidinových nukleosidů	hENT1 – ekvilibrativně senzitivní (es)
	hCNT2 – preference purinových nukleosidů	hENT2 – ekvilibrativně nesenzitivní (ei)
citlivost k NMBPR (nitrobenzylmerkapto- purin ribonukleosid, pevně vázaný inhibitor hENT1)	až na výjimky necitlivé k vysokým koncentracím NMBPR, tj. méně než 10 μM	hENT1 - inhibovány nanomolárními koncentracemi NMBPR, tj. méně než 5 nM hENT2 - necitlivé k nízkým koncentracím NMBPR, tj. méně než 1 μM

mechanismů, selektivitě propustnosti a senzitivitě k nanomolárním koncentracím nukleosidových a non-nukleosidových inhibitorů. Rozdíly mezi oběma skupinami přehledně přibližuje tabulka: Bylo prokázáno, že defekt hENT1 je spojen s vysokou rezistencí na toxicitu gemcitabinu in vitro, zatímco vztah mezi hENT1 aktivitou a toxicitou capecitabinu je neznámý. Dosud neexistovala žádná metoda umožňující kvantitativně hodnotit hENT1 u maligních buněk solidních nádorů. Výzkumnému týmu vedenému dr. Mackey se podařilo připravit speciální protilátku, díky které lze imunohistochemicky stanovovat kvantitativní zastoupení hENT1 proteinů v plazmatické membráně buněk karcinomu prsu i jiných nádorů. Byla vyšetřována také možná souvislost hENT1 intenzity s patologickými charakteristikami nádorové tkáně (histologickým grade, vaskulární invazí, velikostí tumoru, stavem hormonálních receptorů) či klinickými charakteristikami (stadiem tumoru, věkem pacientky, DFS, OS). Výsledky tohoto výzkumu budou publikovány na Breast Cancer Conference v San Antonio v prosinci 2000 formou posteru, na jehož přípravě jsem se podílela.

Kromě tohoto projektu se dr. Mackey zabývá i studiem metabolismu tamoxifenu a jeho možným vlivem na rezistenci k terapii antiestrogeny u pacientek s metastatickým karcinomem prsu a také srovnáváním účinnosti jednotlivých antiestrogenů. Dr. Mackey je příznivě nakloněn možné spolupráci s našim ústavem v budoucnu, zejména na společných projektech v oblasti prediktivní onkologie a léčivé rezistence.

V závěru studijního pobytu jsem se zúčastnila **2nd International BCIRG Conference**, která se konala ve dnech 25.-28. června 2000 přímo v Edmontonu. Na konferenci byl prezentován ucelený přehled o novinkách na poli diagnostiky a terapie karcinomu prsu během posledních 2 let, informace o efektivitě nových léků a jejich

kombinací, o výsledcích klinických studií. Konference byla na velmi dobré úrovni a pro mě osobně byla vítaným shrnutím a rozšířením zkušeností získaných během stáže v CCI.

Literatura

1. Mackey, J.R., Yao, S.Y.M., Smith, K.M., Karpinski, E., Baldwin, S.A., Cass, C.E., and Young, J.D.: Gemcitabine transport in *Xenopus* oocytes expressing recombinant plasma membrane mammalian nucleoside transporters. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, Vol.91, s.1876-1881.
2. Mackey, J.R., Mani, R.S., Selner, M., Mowles, D., Young, J.D., Belt, J.A., Crawford C.R., and Cass, C.E.: Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Research*, 1998, Vol.58, s.4349-4357.
3. Mackey, J.R., Baldwin, S.A., Young J.D., and Cass, C.E.: Nucleoside transport and its significance for anticancer drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 1998, Vol.1, s.310-324.

ZPRÁVA Z 28th MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR ONCODEVELOPMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE

ŠIMÍČKOVÁ M.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Pravidelné setkání této společnosti se konalo tento rok 8.-13. 9. 2000 v Mnichově. Kongres je v poslední době výrazně orientován nejen na sérové nádorové markery, ale i na vybrané oblasti nádorové biologie se vztahem k prediktivní onkologii. K základním tématům letošního sjezdu patřily: prognostické a prediktivní tkáňové i sérové faktory se zaměřením na angiogenezi, apoptózu, proliferaci, růstové faktory a jejich receptory a proteinázy. Velká pozornost byla věnována matematickému modelování dynamiky změn hladin sérových nádorových markerů při terapii a v neposlední řadě klasickým sérovým nádorovým markerům z pohledu nejnovějších poznatků. Jedna z nejobsáhlejších sekcí se zabývala **HER2/neu** (od synonyma c-erbB-2 se definitivně upouští). Hledají se odpovědi na několik základních otázek: a) Jaký je prediktivní, ev. prognostický význam amplifikace tohoto onkogenu ev. jeho overexpresie (= nadměrná exprese) ve tkáni karcinomu prsu v širších prospektivních studiích, b) výběr nemocných vhodných pro imunoterapii anti-HER2/neu protilátkou (Herceptinem), c) srovnání metod průkazu HER2/neu amplifikace genu či overexpresie onkoproteinu, d) význam stanovení sérového HER2/neu, e) význam pro další nádorové lokalizace.

Prognostický a prediktivní význam HER2/neu ve tkáni byl potvrzen v mnoha studiích. Jeho amplifikace a overexpresie je spojena s vyšší rezistencí na hormonoterapii, především ve skupině ER a PR pozitivních nemocných: zvažuje se možné negativní ovlivnění tamoxifenem ve smyslu stimulace HER2/neu exprese. Nebyla jednoznačně prokázána horší odpověď na terapii CMF v případě HER2-pozitivních primárních nádorů. Odpověď na léčbu antacyklíny a taxolem může být naopak u HER2-pozitivních případů zlepšena. Pro zhodnocení odpovědi jsou studovány rovněž hladiny tohoto onkoproteinu v séru nemocných. Zjištěné zvýšené hodnoty při negativním primárním nádoru byly interpretovány jako možná metodická odlišnost, ev. klonální změny.

Z dosud uveřejněných prací je pozorována částečná neshoda mezi amplifikací onkogenu a overexpresí onkoproteinu. Zatímco byla amplifikace pozorována pouze u 17-20 % nádorů, imunohistochemická lokalizace prokazuje pozitivitu až u 16-38 % případů. Především hodnocení imunohistochemické (IHC) pozitivitu se score 2+ (např. Herceptestem firmy Dako) se jeví být v neshodě s průkazem reakcí FISH (fluorescenční in situ hybridizace firmy PathVysion). Bylo proto navrženo používat v těchto nevyhraněných případech (IHC 2+) jako doplňující FISH metodu, podle níž se rozhoduje, zda užít terapii Herceptinem. Jednotlivé protilátky se v IHC hodnocení liší, z panelu 9 srovnávaných protilátek byla většina monoklonálních, lišily se specificitou proti extracelulární doméně HER2/neu či specificitou proti intracelulární části. Srovnáním protilátek firem Oncogene, Zymed, Novocastra, Oncor a Dako bylo prokázáno, že výsledky IHC stanovení při užití Herceptestu se lišily od ostatních protilátek

a dávaly rovněž vyšší diferenci s výsledky FISH ve smyslu falešné (?) pozitivitu.

Pokusy o **standardizaci technik stanovení HER2/neu** jsou soustředěny na srovnání techniky FISH a IHC. Zdá se, že k základním nesrovnalostem při hodnocení vztahu FISH a IHC nedochází v případě extrémně vysoké amplifikace nebo zvýšené exprese proteinu, ale v oblasti středních zvýšení. Dosud se v tomto rozhodovacím procesu neužilo kvantitativní stanovení z membránového extraktu tkáně primárního nádoru. Rozdíly mezi průkazem na úrovni genu a proteinu jsou komentovány jako možné rozdíly především v technice stanovení. Příčiny neshody mohou být dále způsobeny těmito fakty: a) overexpresie je výsledkem deregulace spíše než amplifikace genu, b) FISH vykazuje lepší specificitu c) ev. existuje heterogenita vzorku zkoumaného na úrovni genu a proteinu. Ve všech systémech je tendence postupy standardizovat a zavádět kontrolní materiál.

HER2/neu pozitivita u karcinomu prsu byla podle vyšetření 860 primárních nádorů nalezena v 19 % případů (IHC, R. Molina, Španělsko), byla v korelaci s histologickým gradingem a v nepřímé korelaci s obsahem steroidních receptorů. HER2/neu tkáňová pozitivita u nemocných nevykazovala vztah k DFI při hodnocení multivariační analýzou. Sérové hodnoty HER2/neu byly zvýšeny ve skupině 690 nemocných se senzitivitou 44 % pro progresivní onemocnění. Při hodnocení vztahu sérové hodnoty HER2/neu k predikci odpovědi na terapii se jeví vyšší hodnota před terapií jako prognosticky nevýhodná, podobně se však chová i CEA. Sérová koncentrace HER2/neu se nezávisle prognostickým faktorem při hodnocení adjuvantní terapie v multivariační analýze. Vyšetření bylo prováděno automatickým analyzátozem firmy Bayer.

Další velký soubor analyzovaných vzorků HER2/neu publikoval dlouholetý pracovník v oblasti nádorových markerů M. Schwartz (USA). Podle jeho hodnocení má HER2/neu dosud neověřený význam pro prognózu nemocných s karcinomem prsu, má velký význam pro výběr terapie a monitorování průběhu onemocnění. Autor publikoval výsledky analytického testování, firemní soupravy Bayer vykazují lepší analytické parametry metody např. ve srovnání s testem firmy Oncogene (manuální stanovení), korelace mezi oběma soupravami byla však vysoká. Sérové hodnoty HER2/neu přímo korelují s hodnotami ve tkáni. Byla zhodnocena falešná pozitivita u nemaligních onemocnění - pohybuje se do 5 %, senzitivita ve vztahu k stadiu onemocnění roste od 8 do 40 %. Senzitivita pro pokročilé onemocnění je lepší než pro CEA (47 versus 40 %), CA 15-3 v kombinaci s HER2 vykazuje senzitivitu až 76 % (se specificitou pouze 54 %). Nebyl prokázán vliv interference Herceptinu na stanovení HER2. Pro klinické rutinní monitorování sérového HER2 byly doporučeny pouze nemocné produkující HER2 v primárním nádoru, obzvláště před terapií, ev. v průběhu terapie Herceptinem.

K výraznému pokroku došlo rovněž při studiu **funkce HER2/neu onkoproteinu** jako jednoho ze skupiny receptorů růstových faktorů: kromě EGFR patří do této rodiny i HER3 a HER4. Vedle ověřené role v signálním přenosu vedoucím k proliferaci má HER2/neu nemenší význam i pro metastazování. Aktivace tohoto receptoru vazbou s dosud neznámým ligamentem vede k heterodimerizaci s dalšími členy této rodiny. Tyrosinkinázová aktivita spojená s touto aktivací pak spouští další kroky v signální cestě zahrnující aktivaci fosfolipázy, fosfoinositidu, přestup kalcia a následně reorganizaci aktinu. Je tedy zřejmé, že tato signální cesta se může podílet na změně buněčné motility, a tím je ovlivněn i metastatický potenciál buňky. Pokrok v poznání vztahu struktury a funkce heterodimerů HER2/neu s HER3 a HER4 jsou podmínkou pro vývoj vhodných terapeutických látek na bázi ligandů pro tyto receptorové dimery. Dosud není znám ligand vážící se na HER2 homodimer. Na receptor HER3 se sice může navazovat ligand (ze skupiny heregulinů), tento receptor však nemá tyrosinkinázovou aktivitu. Pro tvorbu funkčních komplexů je tedy třeba kooperace mezi jednotlivými členy této rodiny.

Princip účinku Herceptinu je dosud vysvětlován jako souborné působení protilátky navázané na receptor s důsledky prevence tvorby heterodimerů, indukce klidové fáze buněčného cyklu, inhibice angiogeneze a indukce buněčné cytotoxicity závislé na protilátce. V několika sděleních byly zveřejněny současné výsledky terapie Herceptinem. Probíhající klinické studie stále potvrzují benefit této terapie ve formě mono- i kombinované terapie metastatického procesu i při adjuvantním podání.

Závažnost kardiotoxických změn je dosud rovněž neuzavřena, jejich podíl zřejmě vzroste především při kombinaci Herceptinu s antracykliny.

Z faktorů spojených s **apoptózou** se objevilo především zajímavé sdělení o dalších detailech v poznání apoptotických signálních cest. Intenzivně je studována aktivace caspáz jako významných apoptotických efektorů. Bylo prokázáno, že na uvolnění apoptogenních faktorů se podílejí i mitochondrie. K charakteristickým projevům procesu apoptózy patří tedy vedle fragmentace DNA, změn v plasmatické membráně, aktivace caspáz, přítomnosti antigenů specifických pro apoptózu i mitochondriální alterace. Byla vyvinuta nová protilátka M30 proti neo-epitopu v pozici 387-396 aminokyselinového řetězce dostupném po štěpení cytokeratinu 18 caspázami 3, 6 a 7 během apoptózy v epitelálních buňkách. Tento antigen, který se uvolňuje do buněčného lyzátu v in vitro kulturách, byl prokázán rovněž v séru. Zvýšení jeho hladiny bylo pozorováno především při zahájení terapie. Vyšetření je založeno na komerčně dostupném setu. Tento parametr se zdá být nadějným markerem monitorování apoptózy indukované léčbou v sérech onkologických nemocných. Zajímavý přístup využití této protilátky se objevil v práci skupiny dr. Napa (Holandsko). Protilátka M30 byla využita pro simultánní stanovení apoptózy a proliferace flow cytometrií. Při definici nádorového fenotypu karcinomu kolorekta se jevil tento vztah jako nezávislý prognostický ukazatel. Jako účinný nástroj pro sledování efektu terapie se jeví být i měření nukleosomů v séru. Tyto komplexy histonů a DNA uvolněných do cirkulace po buněčné smrti indukované chemo- či radioterapií lze stanovit modifikovanou komerční soupravou (Cell Death Detection – ELISA kit, Roche).

Na procesu apoptózy se pravděpodobně podílí i α -fetoprotein (AFP), a to podle nejnovějších hypotéz, podložených experimenty in vitro, v procesu selektivní internalizace pomocí AFP-receptorů nádorových buněk s následným působením na proces aktivace caspáz.

Zajímavé bylo sdělení o nových možnostech stanovení telomerázy pomocí PCR v reálném čase, které tuto metodu výrazně zjednodušuje.

Problematika **proteináz** se stále posunuje do detailnějších poznání jejich účinku, prognostického a prediktivního významu i ke zlepšeným postupům jejich vyšetřování. Potvrzuje se (studie s 2800 pacienty), že zvýšená hladina urokinázového typu plasminogenového aktivátoru (uPA), jeho inhibitoru PAI 1 a katepsinu D v extraktu tkáně je asociována s časným relapsem a kratší dobou přežití. Bylo prokázáno, že uPA silně koreluje se špatnou odpovědí na tamoxifen. Receptory uPA stanovené v séru mohou indikovat prognózu u kolorektálního karcinomu. V nabídkách komerčních souprav i při hodnocení prognostického významu matrix metaloproteináz se vyhraňují ty z mnoha enzymů této skupiny, které mají význam pro onkologii.

Nový přístup k identifikaci dalších významných nádorových antigenů přináší metodický vývoj v oblasti výzkumu proteinů jako funkčních produktů exprese genů (nová oblast výzkumu je nazývána **proteomika**). Tento výzkum je podporován dále i z důvodů identifikace nejlepšího cíle pro terapii. Dosavadní postupy analýzy – především dvojrozměrná elektroforéza a hmotnostní spektrometrie jsou kapacitně limitovány, objevují se projekty hodnotící antigeny i protilátky v robotizovaném systému (arrays –based proteomika).

Sérová placentární alkalická fosfatáza v podobě komerčního ELISA setu slibuje vyplnit mezeru v lepších možnostech monitorování seminomů. Její dosud publikovanou nevýhodou je nespecifické zvýšení hladin u kuřáků. Z dalších enzymů, které se zdají být nadějnými kandidáty v možnostech monitorování onkologických nemocných je **izoenzym pyruvát kinázy, tumor M2 PK**. Je to nádorová dimerní forma normálně se vyskytujícího tetrameru tohoto klíčového glykolytického enzymu. Tato dimerní pyruvát kináza je méně aktivní, což se projevuje i zvýšením hladin fosfometabolitů odvozených z glykolytického cyklu, nutných k syntéze DNA, fosfolipidů a sacharidů. Kvantifikace tohoto enzymu exprimovaného v nádorech a uvolněného do krve je prováděna pomocí komerční soupravy, a zdá se být výhodná např. pro monitorování nemocných s karcinomem ledviny, seminomů, GIT i dalších lokalizací. Na sjezdu se objevila i práce zpochybňující význam tohoto stanovení – především bakteriální infekce, ale i mnohé benigní onemocnění způsobují zvýšení tohoto markeru v séru, nemůže tedy být užít při primární diagnostice.

Detekce **minimální reziduální choroby** vede dosud ke kontroverzním výsledkům. I když je myšlenka využít flow-cytometrii, FISH nebo PCR amplifikace k průkazu okultní diseminace obvykle v kostní dřeni, ev. v cirkulaci již delší dobu ověřovaná, existují dosud pochybnosti o její senzitivitě a specifitě. Z několika přednesených prací sice vyplynula možnost detekce metastatického procesu pomocí uvedených technik u karcinomu prsu, prostaty, ledvin a akutní leukemie. Metody detekce však stále trpí falešnou pozitivitou, postupy je třeba standardizovat a dále určit klinicky významné limity senzitivity a specifity.

Z palety **méně užívaných nádorových markerů** se objevilo hodnocení imunochemického stanovení S100 proteinu a MIA (melanoma-inhibiting activity) pro monitorování nemocných s melanomy. Obzvláště S 100 jako protein vázící vápník má nižší stabilitu v séru (snad nestabilita dimerní podoby). O jeho významu pro monitorování byly zveřejněny kontroverzní výsledky. Multicentrické studie však oba markery pro tyto účely doporučují. Stanovení tyrozináza - mRNA pomocí RT PCR se jeví být pro nemocné s melanomem zřejmě významnou metodou.

Cancer-associated serum antigen (CASA) může zlepšit kombinací se sérovým CA 125 diskriminační výpověď při rozhodování mezi benigním a maligním tumorem v oblasti břišní. Zdá se však, že příspěvek tohoto stanovení nepřinesl výrazné zlepšení senzitivity zachytu progresu onemocnění u ca ovaria.

Nádorové markery užívané v rutinní praxi jsou stále podrobovány hodnocením ve vztahu k prognostické, a nyní především prediktivní odpovědi. Na kongresu pokračovaly každoroční workshopy pro hodnocení stávajících a nových protilátek i hodnocení antigenů obecně. Zvláště významné jsou závěry z jednání o HCG, jehož význam (především β -složky) je pro onkologii důležitý. Z hodnocených přístrojů se zdá být výhodné stanovení HCG na imunochemickém analyzátoru ELECSYS (Roche).

Pozornost věnovaná PSA přináší výsledky – přehodnocuje se oblast pod 4 ug PSA/l, která podle dřívějších představ byla méně suspektní, vyhodnocují se screeningové programy. Objevují se další sdělení podporující význam stanovení TPS při monitorování efektu terapie nemocných s karcinomem prsu a ovaria.

Pokusy o **hodnocení efektu terapie** pomocí stanovení nádorových markerů, ať už klasických, nebo ev. dalších generací je stále aktuální. Zajímavý přístup k hodnocení terapeutické odpovědi za srovnatelný časový úsek je výpočet plochy pod křivkou závislosti koncentrace analytu na čase. Efekt terapie bývá hodnocen jako poměr maximální a minimální hodnoty, ev. jako poměr pre-terapeutické a minimální hodnoty nádorového markeru v séru. Matematické modelování dynamiky změn hladin sérových nádorových markerů bylo náplní jednoho bloku – prezentované postupy jsou na úrovni (nebo v začátcích) ve srovnání s naším programovým vybavením pražských autorů (Ústav informatiky). Hodnocení neznámého primárního nádoru podle hladin nádorových markerů doporučují renomovaná pracoviště pouze podle výpočtu koeficientu dvou markerů pro vybrané diagnózy, ev. podle manuálního hodnocení vybraných mezí.

Kongres byl navštíven asi 250 účastníky z celého světa, konal se na mnichovské klinice v Grossshardenu, což je pracoviště významné pracovnice v oboru nádorových markerů dr. Stieberové. Vybavení poslucháren (které slouží především pro studenty) audio- i videotechnikou bylo na vysoké úrovni. Prezentace českých autorů (Plzeň – skupina prof. Topolčana, Praha – dr. Pecan i naše – výsledky studia telomerázy) se setkala s pozitivním ohlasem.

Abstrakta kongresových sdělení jsou publikována jako supplementum časopisu Tumor Biology, 21, suppl.1, 2000, s-1-161.

Účast na sjezdu byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. M17/3.

ZPRÁVA Z MEZINÁRODNÍ KONFERENCE CONTROVERSIES IN VTE MANAGEMENT, 17.- 18. SEPTEMBER, BUDAPEST

H. FRAŇKOVÁ,
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Trombembolická nemoc / TEN/ velmi často doprovází nebo

dokonce předchází onkologická onemocnění. TEN je druhou nejčastější příčinou úmrtí onkologických pacientů. Klinicky rozpoznána je cca v 15% případů, zatímco při sekci je prokázána přítomnost TEN ve 35 %- 50% případů / C.M. Kessler, USA/.

Mechanismy, které vedou k hyperkoagulačnímu stavu u onkologických pacientů jsou různé:

- aktivace trombocytů nádorovými buňkami nebo cytokiny vede k vytváření agregátů nádorových buněk a trombocytů
- zvýšená aktivita koagulačního faktoru F VII, fibrinogenu, von Willebrandova faktoru nebo jiného koagulačního faktoru je spojená s hyperkoagulačním stavem
- přímá aktivace koagulačního faktoru F X cysteinovými proteasami uvolněnými z tumorosních buněk, tzv. „cancer procoagulant“, častá zejména u nádorů zažívacího traktu
- uvolnění tkáňového faktoru a látek analogických tromboplastinu z nádorových buněk vede k aktivaci F VII a spuštění koagulace zevní cestou.

Významná je rovněž změna průtoku krve útlakem cévních struktur rostoucím nádorem.

Navržená klasifikace rizika hluboké žilní trombózy, publikovaná r. 1998/ Chest/:

Malé riziko:	malý operační zákrok Věk méně než 40 let Žádný rizikový faktor
Střední riziko:	velký chirurgický zákrok Věk více než 40 let Žádný rizikový faktor
Velké riziko:	velký chirurgický zákrok Věk více než 40 let Infarkt myokardu Další rizikové faktory / obezita, imobilizace apod./
Nejvyšší riziko:	velký chirurgický zákrok Věk více než 40 let Rodinná či osobní anamnéza TEN Maligní onemocnění Totální endoprotéza kyčelního, kolenního kloubu Hereditární trombofilie

Onkologičtí pacienti, kteří podstupují chirurgický zákrok, patří mezi nejvíce rizikovou skupinu pacientů.

Riziko TEN je dáno i typem operace:

- cca 40% riziko TEN je u urologických operací,
- cca 20% riziko u gynekologických operací
- cca 28% riziko u neurochirurgických operací
- cca 50- 60% riziko TEN je u ortopedických operací.

(Cancer Metastasis Rev. 1992)

Jaké jsou formy TEN u vysoce rizikových onkologických pacientů, kteří podstupují závažnou operaci?

- Incidence trombózy lýtkových žil: 40 % - 80 %
- Trombóza proximální žíly (femorální, ileofemorální apod.): 10 % - 20 %
- Plicní embolie : 4 % - 10 %
- Fatální plicní embolie: 1 % - 5 % . /Chest, 1998/

U onkologických pacientů vzrůstá riziko nejen v období chirurgického zákroku, ale také v dalších situacích: při současně probíhající chemoterapii, radioterapii, hormonoterapii či při zavedení centrální venosní kanyly.

Dalšími faktory zvyšujícími riziko TEN jsou věk, obezita, imobilizace, nutriční stav, vrozený hyperkoagulační stav a další. Například Tamoxifen podávaný u žen s nádorem prsu zvyšuje riziko trombózy pravděpodobně snížením aktivity proteinu S / inhibitoru plasmatické koagulace/.

U žen s nádorem prsu, podstupujícím adjuvantně hormonoterapii Tamoxifen či kombinovanou terapii CMF + Tamoxifen, byl výskyt trombózy 1,4 % ve skupině se samostatnou hormonoterapií versus 13,6 % ve skupině s kombinovanou terapií. / Pritchard et al., J. Clin. Oncol., 1996/. Jiná studie, kdy pacientky s nádorem prsu, IV. klin. stadium, dostávaly kombinovanou chemoterapii CMFVP, prokázala 6x vyšší výskyt trombózy v průběhu chemoterapie nežli v období po ukončení chemoterapie. / Goodnough et al, Cancer 1985/.

V terapii tromboembolické nemoci užíváme nefrakcionovaný heparin UFH nebo nízkomolekulární heparin LMWH. Řada studií

srovnávala účinnost těchto terapeutických postupů. LMWH je minimálně stejně tak účinný v terapii TEN – hodnoceno % rekurentních trombózy – jako UFH. Většina studií prokázala současně nižší riziko krvácení při léčbě LMWH a v posledních letech sledovanou lepší kvalitu života pacientů léčených LMWH / např. Levine et al., N. Engl. J. Med., 1996/. Tyto závěry vedly k širokému užívání LMWH u onkologických pacientů.

Při profylaxi TEN užíváme mechanické pomůcky – elastický obvaz, punčochy, pneumatická komprese- a farmaka – UFH, LMWH, perorální antikoagulanty. U pacientů podstupujících operační zákrok volíme mezi UFH a LMWH. Srovnáním účinnosti těchto dvou profylaktických postupů se zabývala řada studií, např. Enoxacan / B.J. Surgery, 1997/. Ta prokázala o něco nižší výskyt trombózy v případě profylaktického užívání LMWH – 14,4 % versus 17,6 %. Ce se týče dávkování, u onkologických pacientů podstupujících operační zákrok je doporučováno podávat Enoxaparin 40 mg / den sc., či Dalteparin 5000 j. sc. / den. Riziko trombózy je při tomto dávkování podstatně nižší. Např. Bergquist et al./ B.J. Surg. 1995/ prokázal výskyt trombózy 8,5 % při profylaktickém podávání Dalteparinu 5 000 j. sc. / den, zatímco při dávkování 2 500 j. sc. / den byl výskyt trombózy 14,9 %. Co se týče krvácivých komplikací, rozdíl byl nesignifikantní – kolem 4% v obou skupinách.

V případě centrálních venosních katetrů, které jsou u onkologických pacientů často doprovázené trombózou, bylo doporučeno profylaktické podávání Warfarinu nebo LMWH – po celou dobu zavedené kanyly. Studie Bern et al./ Ann Intern Med., 1990 /, prokázala výrazné snížení incidence trombózy – 9,5 % versus 37,5% - u pacientů s centrálním venosním katetrem, kteří dostávali Warfarin 1 mg denně po dobu 90 dní oproti kontrolní skupině pacientů bez antikoagulační terapie. LMWH se zdá být v této indikaci ještě účinnější – podávání Dalteparinu v dávce 2 500 j. sc. / den po dobu 90 dní vedlo ke snížení incidence trombózy ze 62 % / kontrolní skupina bez LMWH/ na 6 % . – Monreal et al., Thromb. Haemost. 1995/.

V případě dlouhodobé profylaxe užíváme nejčastěji perorální antikoagulanty. U onkologických pacientů často diskutujeme o účinnosti a bezpečnosti této terapie. Podávání Warfarinu ve srovnání s dlouhodobým podáváním LMWH je zatíženo až 4x vyšším rizikem krvácení. / Pini , 1994, Das, 1995/. U onkologických pacientů profylaktické užívání Warfarinu také častěji selhává – do 4 měsíců terapie Warfarinem při udržení INR 2,0 – 3,0 je asi 3x vyšší incidence rekurentní trombózy nežli u pacientů bez maligního onemocnění. / Mayo Clin. Proc., 1995/. Ojedinele se objevují zprávy i o podávání malých dávek Warfarinu – s udržováním INR mezi 1,3 – 1,9 INR. Tento postup je na základě v případě rekurentních trombózy u pacienta, kde plná antikoagulační terapie Warfarinem představuje vysoké riziko krvácení / např. pacienti s disseminovaným nádorovým onemocněním/. Levine et al. /Lancet 1994/ prokázal 85 % redukci výskytu rekurentní trombózy tímto postupem oproti skupině bez profylaktické antikoagulační terapie.

Nejnovější poznatky z klinických studií ukazují, že heparin a zejména nízkomolekulární heparin mají i protinádorový účinek, jehož mechanismus zatím není znám. Studie s podáváním profylaktických dávek UFH u pacientů s malobuněčným bronchogenním karcinomem prokázala nejen snížení rizika trombózy ve skupině pacientů dostávajících heparin po dobu 5 týdnů, ale také lepší odpověď na protinádorovou chemoterapii u této skupiny – 37% kompletních remisí versus 24 % u skupiny bez terapie, 317 dní median survival versus 261 dní u kontrolní skupiny. – Le Beau, Cancer 1994.

Ve studii srovnávající profylaktické podávání UFH a LMWH u pacientek s nádorem ovaria, podstupujících resekční zákrok, byla posuzována i mortalita na onkologické onemocnění 26 měsíců po operaci – 21,4% ve skupině s LMWH oproti 37,5 % ve skupině s UFH – Thromb. Haemost. 1997. Podobné jsou závěry metaanalýz klinických studií –Lensing et al. – 1995, Siragusa et al., 1996, porovnávající terapii trombózy UFH a LMWH u onkologických pacientů. Ve skupině léčené LMWH byla prokázána zhruba poloviční incidence rekurentní trombózy a závažného krvácení, a podstatně nižší mortalita po 3 měsíčním sledování - 12 % versus 28 %, resp. 14% versus 28 % Zdá se tedy, že heparin, a zejména nízkomolekulární heparin, ovlivňují i protinádorovou léčbu a zlepšují přežívání pacientů s onkologickým onemocněním. Mechanismus tohoto účinku zatím

není známý a jistě bude předmětem vědeckého zkoumání i dalších klinických studií. Dle dr. A.K. Kakkara / UK/ nízkomolekulární heparin:

- ovlivňuje apoptosu nádorových buněk
- zvyšuje onkogenní expresi
- snižuje multi drug rezistenci
- ovlivňuje angiogenesi
- in vitro byl prokázán inhibiční vliv heparinu na růst nádorových buněčných linií.

ZPRÁVA Z KURZU „PALLIATIVE CANCER CARE COURSE“ (ESMO)

PETRAKOVA, VETCHA, PALÁCOVA, ONDRAČKOVA
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

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 kterou lež ničí. Proto je nutné pacientovi nelhat, ale zároveň se vyvarovat „bezhledného“ 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.

5. 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.
6. Nikdy nebrat pacientovi naději, po sdělení je důležité říci něco pozitivního
7. Dát dostatek času na přijetí informace a její zpracování. Poskytnout možnost, aby sám došel k vlastnímu závěru.
8. Připustit emocionální reakce - nepodporovat jen pozitivní ale i negativní emoce jako je pláč, hněv...
9. 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.
10. Věnovat pozornost jak svým, tak i pacientovým neverbálním projevům - naše neverbální komunikace by měla být v souladu s tím, co říkáme!
11. Nebát se mlčení.
12. 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 programs, 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.

ZPRÁVA Z VIII. NÁRODNÍHO KONGRESU ITALSKÉ KOLOPROKTOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

SKŘÍČKA T.
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Ve dnech 19.-23. 9. 2000 jsem se ve Veroně zúčastnil jako zvaný přednášející VIII. národního kongresu Italské koloproktologické společnosti, pořádané ve spolupráci s UCP (Associazione delle unità di colonproctologia). Ve stejnou dobu zde proběhl I. mezinárodní kurs „Pokročilé techniky v kolorektální chirurgii“. Kongres byl velkoryse zorganizován pro více než 600 účastníků z Itálie a 14 zahraničních zvaných hostů. Další frekvenci se rekrutovali z Argentiny, Francie, Polska, Švýcarska, Švédska, Francie, Česka, Slovinska, Velké Británie, Rakouska, USA, Norska a Německa. Jednání probíhalo v prostorách Kongresového centra veronského výstaviště.

Měl jsem tu čest moderovat hned první symposium „Nové diagnostické metody patologie střevní a pánevního dna“, kde bych se zničil o perspektivních novinkách – perineální echografií – (v mnoha případech může nahradit nebo doplnit endoanální vyšetření rotační sondou) (B. Roche) a virtuální koloskopii – metodě, která si své místo hledá (hlavně pacienti s nutností častějších kontrol, kteří nemilují koloskopické vyšetření) (C. Proacci).

Další symposium bylo věnováno anální inkontinenci. Kromě zhodnocení již poměrně běžně užívaných metod (sfinkteroplastika, dynamická graciloplastika), byly představeny dosud sporadicky prováděné náhrady sfinkterů (P.A. Lehur) a zejména sakrální neuromodulace (E. Gaudio). International Pelvic Floor Dysfunction Society uspořádala symposium o konzervativním léčení dysfunkcí pánevního dna. Zde zaujaly nové klasifikace perineálních prolapsů, syndrom puborektální kličky a zejména široká škála možností využití neuro-

stimulace a biofeedback u inkontinencí stolice (A. Nicastro). Zvláštní kapitolu tvořily živé přenosy z operačního sálu, kde bych vyzvedl brilantní resekci sigmatu laparoskopicky (R. Bergamaschi z Bergenu).

Pokus o novou klasifikaci hemoroidů selhal na příliš komplikované metodě (PATE – čili prolaps, otok, hypertonus, zevní známky). Bylo doporučeno pokusit se používat současně stávající klasifikaci (I-IV) a po roce vyhodnotit.

Dalším tématem byla léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Od systémové chemoterapie, přes lokoregionální až po chirurgické resekce a radiofrekvenční ablace. Jako nejúčinnější je jednoznačně považována chirurgická resekce, je-li technicky a medicínsky proveditelná. Role adjuvantní systémové CHT po resekcích není jednoznačná, lokoregionální je vhodná u neresekabilních tumorů. Radiofrekvenční ablaci indikují u příliš rizikových pacientů, nejlepší výsledky jsou u solitárních, malých tumorů (L. Solbiati).

Velký prostor byl věnován diskusi o laparoskopických resekcích u kolorektálních malignit. Jednoznačné indikace jsou u omezených resekcí paliativního charakteru při primárním rozsevu choroby a nemožnosti dostatečně radikálního výkonu. Ostatní indikace jsou velmi diskutabilní (delší operační čas, vyšší náklady, velmi podobný pooperační průběh).

Použití laparoskopie u onemocnění benigních naležlo podstatně širší konsensus. Přesto ale všichni přednášející uznali, že se vlastně vždy jedná o laparoskopicky asistovaný výkon (nutnost laparotomie k odstranění preparátu či k provedení anastomózy), čímž je výhoda výkonu značně relativizována.

Široce probírané bylo téma obstrukce. Byl kladen velký důraz na dokonalou diagnostiku a bylo konstatováno, že hranice mezi možnostmi konzervativní léčby (medikace, dieta, rehabilitace, biofeedback) a možnostmi chirurgickými (resekce, plastiky prolapsů, plastiky pánevního dna) jsou často velmi neztetelné a proto by se vždy mělo postupovat „step by step“. Všeobecně byl přijat poznatek, že drtivá většina pacientek (muži trpí obstrukcí naprosto výjimečně) má známky psychosomatického onemocnění a velmi často je primární příčinou potíží stav jejich psychiky.

Nenápadné symposium o komplexní léčbě análních fissur se proměnilo v ostrý střet mezi americkým protagonistou, prezidentem symposia (I. Khubchandani) a ostatními panelisty (včetně mě). I zde zdůrazňovaná metoda „step by step“ byla prezidentem odmítnuta a prosazoval okamžitou laterální sfinkterektomii, i když nepopíral, že v 6-10% následuje inkontinence. Konzervativní postup přestal nazývat „českou specialitou“, když tento postup téměř jednohlasně podpořily stovky účastníků kongresu.

A. Cesano se zabývala možnostmi imunoterapie v léčbě kolorektálního karcinomu. Přes řadu slibných teoretických studií není dosud v klinice žádný postup standardizován.

R. Margreiter předsel souborný příspěvek o střevních transplantacích. Hlavními indikacemi je nemožnost dlouhodobé parenterální výživy, která může úspěšně probíhat roky. Indikací u dětí je nejčastěji následek volvulu, u dospělých pak stav po uzávěru mezenterických cév, méně často po resekcích střeva pro jinou příčinu (m. Crohn.). Kromě transplantací samotného tenkého střeva se nyní transplantuje současně i pravý tračník, jindy i játra, výjimečně i žaludek a pankreas. Na světě je v současnosti po transplantaci tenkého střeva 273 pacientů ve 33 centrech.

Jedno z nejprínosnějších symposií bylo věnováno análnímu karcinomu. Největší důraz byl na dokonalou a hlavně včasnou diagnostiku (posílat i resekované hemoroidy na biopsii) a neoadjuvantní chemoradioterapii, které jsou primární metodou volby. Chirurgická léčba má místo u drobných residuí a/nebo naopak u rozsáhlých tumorů, kde je potom indikován radikální výkon (abdominoperineální resekce) a revize tříselných uzlin. Stomie před radioterapií análního karcinomu je doslova „nesmysl“ (M.C. Marti). Při správné léčbě jsou 5letá přežití u análního karcinomu udávána až v 85 %. Prof. Aldo Infantino (Pordenone), vyzval k užší mezinárodní spolupráci na registru análních karcinomů (kontakt u autora této zprávy).

Další symposium bylo věnováno komplexní problematice rektokély. Zpochybněna byla staplerová trananální metoda (A. Longo), jako optimální byla přijata Zacharinova metoda (transperineální, se suturou levátorů), vhodná zejména

u komplexního pánevního descensu. Pro běžnou reparaci je asi nejvhodnější transvaginální přístup.

Široce diskutovaná byla problematika FAP (familiární adenomatózní polypóza). Metodou volby je ileoanální anastomóza s napojením na chirurgický anální kanál, ileální J-pouch. Oddalování výkonu jen zhoršuje prognózu u stavu, který je 100% prekancerózní.

Další problematikou, které byl věnován samostatný blok, byly endokrinní kolorektální tumory. A. Geccherle je dělí na dobře diferencované, které nejsou „funkční“ (většinou jsou do 2cm, ohraničené na mukózu a submukózu. Nad 2cm, produkující glukagon či serotonin, jen někdy se syndromem hyperfunkce. Špatně diferencované tumory mají vysoký stupeň malignity. Další tumory se vyskytují sporadicky (insulinom, gastrinom, somatostatinom). Radikalitu výkonu je nutno volit velmi individuálně, zejména u tumorů nalezených náhodně, například při appendektomii.

Lokální excize kolorektálních neoplazií. Tomuto bloku dominovaly zkušenosti G.F. Buesse, který zavedl metodu transanální mikrochirurgie. Po kritickém zhodnocení klasického transanálního přístupu (D. Piccinelli), transsfinkterického přístupu a zadního přístupu (F. Martin), se ukazuje, že TEM má indikace velice omezené a ukazuje se, že stačí 1 přístroj na cca 3-4 miliony obyvatel. Tyto metody jsou přísně individuální a vázané na dokonalou interdisciplinární spolupráci (tumory do 2cm, nejsou zasaženy paararektální uzliny, nutná neo- a adjuvantní onkoterapie).

Zcela unikátní byla debata kolem m. Lesniowski-Crohn ulcerózní kolitidy. Zásadní místo zde zaujímají patologové při stanovení subtypu choroby (lymfatický, kolagenní, nespecifický typ), který je rozhodující jednak při medikamentózní terapii, jednak při volbě typu výkonu chirurgického.

Současně probíhaly sekce volných sdělení, nutriční podpory, řešení benigních kolorektálních stenóz, urgentních stavů v kolo-proktologii a řešení sinus pilonidalis a morbus di Verneuil. Dále anální bolest (idiopatická, sexuální abusus, sy. pudendálního nervu, urogynekologické příčiny). V odděle análních píštělí byla zdůrazněna aplikace setonů, zejména u recidiv a komplikovaných píštělí. Zajímavý byl blok kazuistik a komplikovaných průběhů, dokonale vedený G. Accarpiem.

Součástí kongresu byl i workshop na téma: střevní anastomózy. Vedením byl M. Pinna Pintor a J. Nicholls. Workshop byl dokonale didakticky veden. Z náplně vybírám: Obecné principy šicích technik, materiálů, nástrojů a staplerů. Anastomózy na tenkém střevě (umělé střevo). Příprava pacienta před operací. Střevní vývody. Mobilizace rekta a alienální flexury. Přední resekce rekta. Anastomóza ruční a staplerová.

Inspirativní bylo symposium o řešení rektálního prolapsu. Kriticky byly zhodnoceny výsledky abdominálních rektopexi s resekci sigmatu (B. Cola), Delormova perineální plastika (J. Nicholls) a kontinence po těchto výkonech (P. Lolli).

Adjuvantní a neoadjuvantní radiochemoterapii rektálních nádorů bylo věnováno symposium, které vedl M. Lise. Sandwich ozařovací techniku ve vybraných indikacích obhajoval M. Romano, různé režimy adjuvantní chemoterapie demonstroval C. Olini. Zkušenosti s intraoperační radioterapií u 20 pacientů sdělil S. Aguiaro. Celkové množství recidiv udával u 12 pacientů (60%). Operaci přeruší na 35-40 minut, po kteroužto dobu trvá transport pacienta na radioterapii a vlastní ozařování. Průměrná dávka peroperační RT činila 20 Gy. Důležitá byla standardizace postupů, počínaje diagnostikou (nezbytná je například endoanální sonografie) (D. Mascagni), přes informovaný souhlas pacienta, až po neo- a adjuvantní postupy a samozřejmě postupy chirurgické (C. Militello, E. Leo). Konsensus byl ohledně nervů zachovávaných technik preparace mezorekta (obětovat hypogastrické nervy jsme oprávněni jen u pokročilých onemocnění, pacient musí být ale informován před operací). U vysokých resekcí rekta a u ostatních intraperitoneálních anastomóz má místo jen manuální spojení. Valtrac se na levém tračníku a rektu používat nemá. Kolický pouch má nepatrnou výhodu z hlediska frekvence stolic po dobu prvního roku od operace. Po roce nebyl prokázán benefit pouche, který má více komplikací (V. Landolfi).

Zbytek vyčerpávajícího programu kongresu (jednání začínala

onkologické společnosti

ZÁPIS Z 11. ZASEDÁNÍ VÝBORU ČOS KONANÉHO DNE 3. 10. 2000

A) **Kontrola zápisu:** výbor zápis z 10. zasedání schválil bez připomínek.

1. NOR – připravuje se reorganizace vzhledem k novému regionálnímu uspořádání území ČR.
2. Překlad nové verze TNM klasifikace po korektuře, vydání do konce roku.
3. Registrační poplatek do UICC – zaplacen.
4. Vzdělávání - dopis na Mzd s vysvětlením základních oborů, na které je možno skládat nástavbovou atestaci z klinické onkologie a zdůrazněním potřeby funkční specializace a vymezení kompetencí pro farmakoterapii v onkologii. Dopis prof. Klenner – vyřízeno, výbor souhlasí s obsahem sdělení.
5. Jednání se zástupci SROBF (dr. Chodounský, dr. Stan-kušová). Za ČOS byly výborem delegovány prof. Klenner, doc. Petruželka. Předmětem jednání byly otázky postgraduálního vzdělávání – doposud není dosaženo konsensu.
6. Kurzy ve spolupráci s ČLK napříště budou organizovány i v moravsko-slezském regionu, garantem bude prof. Vorlíček.
7. Bodování kurzů se po dohodě s ČLK bude napříště řídit doporučením ČOS.
8. Výbor pozval na své zasedání doc. MUDr. J. Kovaříka, aby specifikoval své výhrady k činnosti ČOS, které vyslovil ve svém vystoupení v pořadu „Klekáníce“. Výbor neodmítá kritiku, ale chce znát konkrétní námítky. Doc. Kovařík se však nedostavil a svou účast neomluvil. Výbor se proto od jeho prohlášení v ČT distancuje. V souvislosti s pořadem „Klekáníce“ informoval doc. Žaloudík členy výboru o průběhu návštěv pracoviště ČSAV v Liběchově, kde se podílí na monitorování výsledků metod prezentovaných ve výše jmenovaném pořadu. Ověřování probíhá postupně.
9. Výbor se usnesl převzít garanci nad Ostravskými dny podpůrné péče pouze v sudé roky a nad Brněnskými dny paliativní medicíny v liché roky. V souvislosti s tím bude iniciováno jednání s prezidentem ČLK dr. Rathem o odlišném bodovém hodnocení pro akce podporované Onkologickou společností a pro akce bez této podpory. Vyřídí doc. Petruželka.
10. Budou zveřejněny podmínky pro reklamu. Platby budou poukazovány na konto ČLS JEP na podúčet ČOS. Konečné schvalování obsahu inzerce bude realizovat doc. Petruželka, doc. Žaloudík. (vyřídí Tomková)

B) **Korespondence:**

1. Doc. Kavan, zvolený předsedou pediatrické sekce ČOS, žádá o umožnění účasti na jednáních výboru ČOS. Na příští schůzi bude pozván jako pozorovatel, bez hlasovacího práva.
2. Výbor souhlasí s uveřejněním videoklipu České podpory zdraví o samovyšetřování prsů ve veřejných sdělovacích prostředcích.
3. Aktivit v boji proti kouření organizované ČLS JEP se za ČOS zúčastní Doc. Hrubá, ústav preventivního lékařství Brno – (zajistí prof. Vorlíček)
4. Výbor souhlasí se stanoviskem prof. Klennera k pořadu „Klekáníce“, které si vyžádal výbor pro zdravotní a sociální politiku parlamentu ČR.

5. Výbor vyslovil souhlas s odpovědí prof. Klennera a prof. Vorlíčka odeslanou na MZ ČR s připomínkami k zákonu o dalším vzdělávání lékařů.
6. Doc. Petruželka zaslal na MZ ČR připomínky k vyhlášce o dispenzární péči.
7. Ing. Hlaváček, MZ ČR - byly projednány připomínky k návrhu vyhlášky o lázeňské péči. Výbor ČOS doporučuje komplexní lázeňskou péči 1x po ukončení terapie u všech kategorií onkologických nemocných, opakovaní pouze v rámci příspěvkové léčby rovněž u všech typů onkologických onemocnění 1x za 2 roky. (vyřídí doc. Petruželka)
8. Plán akcí ČOS na rok 2001 zašle na ČLS JEP doc. Petruželka.
9. Výbor obdržel oznámení firmy Galena o rozšíření indikací na přípravek PAXENE. Výbor vzal informaci na vědomí.

C) **Přijetí nových členů:**

1. MUDr. Válek Vlastimil, Brno
2. MUDr. Zábranský Emil, Zlín

D) **Různé:**

1. Vypracování standardů léčebné péče pro praktické lékaře – do konce října, do 10.10.2000 vyzvání autoři zašlou D. Tomkové vyplněné registrační listy.
2. Doc. Žaloudík informoval o tématech pro příští BOD, 30. 5. – 1. 6. 2001, témata: NOR, onko-patologie, klinické studie v ČR, minimální invazivní metody v onkochirurgii a poruchy metabolismu elektrolytů.
5. Doc. Žaloudík informoval o zasedání o screeningu v mamologii, konaném 14. 9. 2000 na ministerstvu zdravotnictví za účasti odborníků z USA. Pro ČR vyplývá nutnost harmonizace tohoto plánu s ostatními státy.

E) **Termín dalšího zasedání** je stanoven na 21. října 2000 v 11.30 v rámci JOD.

Praha 5. října 2000.

Za ČOS: doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., vědecký sekretář
prof. MUDr. Pavel Klenner, DrSc., předseda

ZÁPIS ZE 12. ZASEDÁNÍ VÝBORU ČOS KONANÉHO DNE 21. 10. 2000

A) **Kontrola zápisu:** výbor zápis z 11. zasedání schválil bez připomínek.

1. vypracování podmínek pro reklamu na .cz, jednání s ČLS JEP trvá, řeší se právní stránka.

B) **Pod záštitou ČCOS se v roce 2001 konají tyto akce:**

Domácí odborné akce 2001:

- 20. března 2001 (úterý): VI Den profesora Vladimíra Staška, - Možnosti predikce radiosenzitivity, využití v praxi. Radioterapie mozkových nádorů dospělého věku včetně metastáz.
- 30. května – 1. června 2001: XXV. Brněnské onkologické dny a XV. Konference SZP, Onkologie založená na průkaznosti – přehled klinických studií v ČR
- 18. - 21. října 2001: VIII. Jihočeské onkologické dny, Diagnostika a léčba nádorů hlavy a krku.

• 5. října 2001 (pátek) VII. Brněnský den paliativní medicíny, Komplexní pojetí paliativní medicíny, (léčebné postupy, ošetrovatelské postupy, sociální a duchovní péče, výuka a výzkum)

Odborné akce 2001 s mezinárodní účastí:

• 3. – 6. června 2001: 7th Central European Lung Cancer Conference, Současný stav a novinky komplexní léčby karcinomu.

ČOS nepřebírá záštitu nad:

• Ostravské dny podpůrné léčby v onkologii, Ostrava, MUDr. Vodvářka – přes doporučení výboru ČOS pořádat tyto akce v sudé roky v kombinaci s brněnským dnem paliativní medicíny, který by se měl konat v liché roky, byl výbor znovu požádán o záštitu na rok 2001. Výbor záštitu nepřebírá.

• Onkologie v gynekologii a mammologii, Brno, MUDr. Nemanová, pro velké množství akcí konaných v ČR s gynekologicko onkologickou problematikou výbor záštitu nepřebírá. Výbor doporučuje organizátorům těchto akcí v rámci zefektivnění a navázání spolupráce tyto akce také vzájemně střídát. Pro rok 2001 výbor záštitu nepřebírá. Pro sudé roky výbor záštitu přislíbil. Vyřídí Tomková.

D) **Doporučené postupy pro praktické lékaře**, které si vyžádala ČFLS zašlou jednotliví autoři do 31. 10. 2001 sekretáře ČGOS.

E) Korespondence:

1. Výbor ČOS bere na vědomí informaci firmy Galena o registraci PAXENU stejně i informaci Bristol Myers Squibb o přípravku PACLITAXEL.
2. Žádost prof. Antoše o zřízení chirurgického onkocentra výbor ČOS nedoporučuje s odůvodněním, že centra se zřizují pro komplexní řešení problematiky a ne k provádění jen některých metod léčby. Odpověď zašle prof. Klener.
3. Výbor ČOS byl požádán ČLS JEP o navýšení členského příspěvku o 150 Kč. Tato částka je určena jako příspěvek pro JEP. Vyřídí prim. Fischer.
4. UZIS – provádění statistiky 2001, problematiku prostuduje a odpoví prim. Jelínková.
5. Výbor vzal na vědomí informaci prof. Seemanové o změnách výkonů v SZV.
6. Žádost o revizi rozhodnutí o onkologickém centru v Benešově - stanovisko výboru ČOS se nemění, odpověď vypracuje prof. Klener.

7. Žádost dr. Štrofa o zpracování standardů průměrné ambulance v oboru vypracuje do 31. 10. 2000 prim. Jelínková.

8. Výbor ČOS bere na vědomí informaci firmy NOVARTIS o jejím sponzorském podílu na akci FORUM 2000.

9. Výbor bere na vědomí informaci Ligy proti rakovině o činnosti v roce 2000.

10. Výbor ČOS nemá připomínek k materiálům zaslaným UICC, odpoví doc. Petruželka.

11. SANOFI žádost o stanovisko společnosti k PSAPack – výbor doporučuje firmě vyžádání expertního posudku, stanovisko zatím nezaujímá. Odpoví prof. Klener.

F) Přijati noví členové:

MUDr. Radek Lakomý

G) Různé:

1. Doc. Žaloudík informoval o jednáních na MZČR stran mammografického screeningu, další jednání proběhne na MZČR 7. 11. 2000. Zúčastní se doc. Žaloudík.
2. Stanovisko k péči o adolescenty v onkologii, vypracuje prof. Koucký, doc. Kavan.
3. Doc. Kavan informoval o zasedání Pediatrické sekce COS. Byly ustanoveny pracovní skupiny. Informace o pracovních skupinách a standardech pediatrické péče onkologicky nemocných budou uveřejněny na, zajistí doc. Kavan, Tomková.
4. Doc. Žaloudík informoval výbor o rozšíření informace o vzniklé chirurgické sekci ČOS na Chirurgickém dni v Olomouci.
5. Prof. Klener informoval výbor o konání Pražského Hematologického dne 22. března 2001, téma: Mnohočetný myelom.
6. Prof. Klener přednesl zprávu z jednání vědecké rady ČLK. Byla zřízena oborová komise ČLK – Komise alternativní medicíny. Složení komise MUDr. J. Hnízdil – předseda, prof. MUDr. J. Heřt, MUDr. J. Šavlík – členové. Výbor vzal informaci na vědomí.

H) **Termín dalšího zasedání** 12. 12. v 9.30 I. interní klinika 1. LFUK VFN, Praha.

Český Krumlov, 21. 10. 2000.

Za ČOS:

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

From the 19th to the 22nd of September 2001 will be held in Naples the

2nd CANCER SYMPOSIUM 2^o CONGRESSO NAZIONALE Societ  Italiana di Chirurgia Oncologica – SICO

**2nd World Congress
World Federation of Surgical Oncology Societies – WFSOS**

Jointly organized by: Società Italiana di Chirurgia Oncologica – World Federation of Surgical Oncology Societies

Presidents: N. Mozzillo – W. J. Temple – V. Parisi

**September 19/22 2001
Napoli, Italy – Hotel Royal Continental**

Sponsored by: Istituto Nazionale dei Tumori , Napoli