

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 Mič 46-772
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.mou.cz/klinicka.onkologie/onko.htm>

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	SHEARD MICHAEL
MAYER JIŘÍ	KOČÁK IVO
ČOUPEK PETR	NĚMEC JAROSLAV
	ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA

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

Přehled

Jedlička V., Čapov I., Peštál A.
Postavení chirurgie ve stagingu a terapii pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic 145

Smílek P., Kostřica R., Hložek J.
Úloha indukční chemoterapie při léčbě karcinomu Waldeverova okruhu 153

Původní práce

Pleško I., Severi G., Obšitníková A., Boyle P.
Výskyt a vývoj zhubných nádorů plic na Slovensku 156

Baumohl J., Klimo J., Wágnerová M., Andrašina I.
Analýzy 10-ročného klinického súboru multimodálnej ličby osteosarkómov 161

Kavan P., Gajdoš P., Drahokoupilová E., Staňková J., Koutecký J.
Topotecan v léčbě prognosticky vysoce nepříznivých dětských solidních nádorových onemocnění..
Zkušenost kliniky dětské onkologie FN Motol 165

Trněný M., Benešová K., Slabý J., Apltauerová M., Marinov J., Procházka B., Klener P.
Podávání interleukinu – 2 v časně fázi po autologní transplantaci krvetvorných buněk u nemocných s maligními lymfomy 169

Sdělení

Hochmann J.
Diagnostické využití poměru progesteronových receptorů ku estrogenovým receptorům v karcinomech mléčné žlázy 174

Zprávy

Marková J.
Výzkum a léčba Hodgkinovy choroby. Zpráva z pracovního jednání německé skupiny, Kolín nad Rýnem, červen 1999 179

Dušek L., Žaloudík J., Skočovský L.
Centrum informatiky a analýz univerzitního onkologického centra (CIA UOC) při lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně 181

Informace

– Geryk E.
Počítače vyhodnocují riziko nádoru prsu u amerických žen 183
– Knihy 160, 164

Onkologické společnosti 184

CONTENTS**Reviews**

Jedlička V., Čapov I., Peštál A.
The role of surgery in staging and therapy of advanced non-small-cell lung cancer 145

Smílek P., Kostřica R., Hložek J.
Role of neoadjuvant chemotherapy in treatment of squamous cell carcinomas in head and neck 153

Original Papers

Pleško I., Severi G., Obšitníková A., Boyle P.
Occurrence and development of lung cancer in Slovakia, 1998-1992 156

Baumohl J., Klimo J., Wágnerová M., Andrašina I.
Multimodal treatment of osteosarcomas-analysis of 10 years of clinical collection 161

Kavan P., Gajdoš P., Drahokoupilová E., Staňková J., Koutecký J.
Topotecan in pediatric patients with poor prognosis solid tumors: Results at the Prague - Motol Pediatric oncology center 165

Trněný M., Benešová K., Slabý J., Apltauerová M., Marinov J., Procházka B., Klener P.
Interleukin-2 immunotherapy early after autologous stem cell transplantation for malignant lymphomas - a dose escalation study 169

Notification

Hochmann J.
Diagnostical exploitation of the ratio of progesterone receptors to estrogen receptors in breast cancers 174

Report

Marková J.
Research and treatment of Hodgkin's disease. Report from a German workshop, Köln, June 1999. 179

Dušek L., Žaloudík J., Skočovský L.
Center for informatics and analyses of the University Oncology Center, Medical School, Masaryk University Brno 181

Information

– Geryk E.
Computers evaluate breast cancer risk of women in the U.S. 183
– Book 160, 164

Oncological societies 184

přehled

POSTAVENÍ CHIRURGIE VE STAGINGU A TERAPII POKROČILÉHO NEMALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU

THE ROLE OF SURGERY IN STAGING AND THERAPY OF ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

V. JEDLIČKA, I. ČAPOV, A. PESTAL

I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FN U SV. ANNY, BRNO

Souhrn: Většina nově diagnostikovaných onemocnění nemalobuněčnou plicní rakovinou se nachází v pokročilém stadiu (III, IV). Prognóza pacientů, stížených uvedeným onemocněním, se poněkud zlepšila v důsledku zavedení nových léčebných postupů. Zmíněné postupy zahrnují aplikaci nových protinádorových léčiv v případné kombinaci s radioterapií a chirurgickou plicní resekci. V našem článku se snažíme podat přehled soudobé léčby pokročilé nemalobuněčné plicní rakoviny obsahující chirurgickou resekci. Chirurgický zákrok nejčastěji následuje po předchozí indukční (neoadjuvantní) chemoterapii. Přesné určení stadia onemocnění (staging) je klíčem ke správnému léčebnému postupu, ale i k objektivnímu hodnocení výsledků terapie, jejíž efektivita ještě není prověřena velkými randomizovanými studiemi. Invazivní bioptické metody jsou v současnosti v klasifikaci pokročilého nádorového onemocnění nenahraditelné. Terapii pokročilé plicní rakoviny je třeba aplikovat v rámci klinických studií.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, neoadjuvantní terapie, mediastinoskopie, klinické studie, stadium onemocnění, lymfadenektomie

Summary: The vast majority of non small-cell lung cancer cases is in an advanced stage of disease (III, IV) at the time of diagnosis. Prognosis of the disease has improved due to newly applied therapeutic regimens. These regimens include application of new antitumor drugs, eventually in combination with radiotherapy and lung resection. This is a review of the current therapy of advanced non small-cell lung cancer combined with surgery. Surgical procedure follows after induction (neoadjuvant) chemotherapy in the majority of cases. Accurate staging is not only the key point of the appropriate therapy, but also allows correct evaluation of therapeutic results. Confirmation of the superiority of the new therapeutic regimen by large randomized studies is still lacking. Invasive bioptic staging of advanced disease is currently irreplaceable. Clinical trials in the therapy of advanced lung cancer are necessary.

Key words: NSCLC, neoadjuvant therapy, mediastinoscopy, clinical trials, staging, lymphadenectomy.

Úvod:

Prognóza plicní rakoviny je velmi nepříznivá navzdory velkému úsilí vědecké a lékařské obce změnit tento stav. Pětiletá délka přežití činila v roce 1997 ve Spojených Státech 13 % [99]. V Evropě není tato situace o nic lepší [67]. U nemalobuněčné plicní rakoviny (dále NSCLC), která činí až 85 % [9] onemocnění rakovinou plic, je jedinou nadějí na dlouhodobé přežití pacientů radikální chirurgický výkon. Tento je však jako hlavní léčebná modalita uskutečnitelný pouze v počátečních stádiích onemocnění (I, II dle UICC). Ani u těchto stádií však není výsledek léčby uspokojivý, neboť průměrná pětiletá délka přežití u nejčasnějšího stadia T1N0M0 (Ia) se pohybuje přibližně mezi 70-80 %, u T2N0M0 (Ib) je to cca 55-65 % [94]. Tato čísla se v posledních desetiletích nikterak podstatně nemění. Horší je situace u pokročilejších stádií NSCLC, jejichž podíl na výskytu tohoto onemocnění činí až 80 % a představují tak hlavní příčinu neradostné statistiky úmrtnosti na toto onemocnění. Určitého, byť zatím jen malého pokroku v léčbě bylo v uplynulých letech dosaženo právě u pokročilejších stádií onemocnění. Pokrok je spojen se zavedením nových protinádorových preparátů a jejich kombinací u neresekebilní nemalobuněčné plicní rakoviny a multimodalitní terapie NSCLC, tzn. chemo- či chemoradioterapie jako indukční (neoadjuvantní) léčby, následované chirurgickou radikální resekci tumoru s lymfadenektomií mediastinálních uzlin (nejčastěji ve stadiu IIIa).

Pokroky v anestezii a chirurgické technice umožňují radikální operační zákrok i u pacientů, u kterých by dříve operace představovala nadměrné riziko. Aplikace adjuvantní chemoterapie či radioterapie se u pokročilejších stádií NSCLC neukázala být přínosnou ve smyslu prodloužení délky přežívání nemocných [120, 139, 140], ale některé studie stále probíhají [50]. Adjuvantní terapie se jeví nadějnou v léčbě časnějších stádií NSCLC [98]. Imunoterapie není v současné podobě přínosem v léčbě NSCLC [1, 2, 66, 124]. Většina studií 3 fáze (etapy) není ještě ukončena. Implementaci dalších modalit do multimodalitních protokolů léčby pokročilého NSCLC lze předpokládat.

Staging (stážování)

Kvalitní staging je výchozím bodem adekvátně cílené terapie a rovněž dalšího výzkumu. Aplikace nových protokolů exaktně definovaným skupinám pacientů vyžaduje metodologickou jednotnost. Jedině tak lze v multicentrických studiích - které mají díky velkému množství pacientů nejvyšší výpovědní hodnotu - očekávat validní výsledky. Naneštěstí díky rozdílné filozofii a odlišnému přístrojovému vybavení existují rozdíly v metodice stagingu.

Neinvazivní vyšetření

RTG vyšetření plic, bronchoskopie, cytologické metody jsou základními metodami, ve většině případů jsou však pro exakt-

ní posouzení stadia nádorového onemocnění nedostačující [155]. Standardem je CT vyšetření. Jsou však lokální rozdíly v kvalitě CT přístrojů, vlastní metodice vyšetření a interpretaci výsledků. Většina prací, zkoumajících výpovědní hodnotu CT vyšetření, konstatuje poměrně vysoké množství falešně negativních (20 % i více), ale i falešně pozitivních výsledků v detekci metastaticky postižených mediastinálních uzlin (N2) a to i při využití nejmodernější CT techniky [7, 19, 23, 24, 152]. Příznivější je situace v hodnocení T-stadia nádoru [109], kde je ovšem v určitých případech (Pancoastův tumor, infiltrace hrudní stěny, prorůstání do velkých cév) výhodnější vyšetření magnetickou rezonancí [127, 159]. V hodnocení M-stadia bývá za rutinní považováno mimo CT plic a mediastina rovněž CT horní poloviny břicha, s důrazem na zhodnocení nálezu v oblasti nadledvin (spirální CT). Jednotné nejsou názory na rutinní CT (MRI) mozku [18, 39]. Přínos scintigrafie skeletu je rovněž kontroverzní. Perspektivní vyšetřovací metodou v diagnostice metastatického postižení včetně uzlin je pozitronová emisní tomografie (PET), která může v budoucnosti vytlačit invazivní diagnostické metody [33, 62, 80, 128, 148, 153]. Vzhledem k cenové náročnosti tohoto vyšetření se však zatím používá jen výběrově ve špičkových amerických a některých západoevropských výzkumných institucích. Slibné výsledky zatím nejsou potvrzeny reprezentativními studiemi.

Invazivní vyšetřovací metody

Transbronchiální jehlová aspirace (TBNA) je technikou s nízkou invazivitou, dle Wonga [84] u kandidátů chirurgické resekce jsou nalezeny metastaticky změněné peribronchiální uzliny až v 50 % případů. Nevýhodou je poměrně vysoký počet falešně negativních výsledků (nejméně 15 %).

Transtorakální biopsie tenkou jehlou (FNAB) za RTG či CT kontroly slouží spíše ku stanovení diagnózy u periferních lesí. Může být tudíž vhodnou metodou k posouzení T stadia onemocnění (invaze tumoru do hrudní stěny). Největší nevýhodou metody je poměrně častý výskyt pneumotoraxu vyžadujícího hrudní drenáž - až v pětině případů [15, 84]. Krvácení je vzácné a nebývá závažného stupně. V rukou zkušeného intervenčního radiologa je bezpečnou a přínosnou metodou biopsie mediastinálních lesí pod ultrasonografickou kontrolou.

Klasickou vyšetřovací metodou při stagingu plicní rakoviny je *Carlensova mediastinoskopie*. Tato metoda, v Evropě hojně rozšířená již v šedesátých letech (ve Spojených státech byla popularizována zásluhou Pearsonovou), je suverénní metodou na detekci masivně metastaticky postižených lymfatických uzlin [17, 53, 68, 107, 138] horního a středního mediastina (skupin č. 1-4, 7 dle UICC a AJCC). S její pomocí je tak možné zabránit nadbytečné torakotomii u pacientů s lokálně inoperabilní chorobou (bulky N2 disease), případně u pacientů s postižením kontralaterálních lymfatických uzlin (N3). I pacienti s tzv. minimálním metastatickým postižením lymfatických uzlin, které mediastinoskopické biopsii unikne, profitují z následné chirurgické léčby [29, 52, 56, 57]. Větší kvalitu vyšetření a odběr reprezentativních vzorků nověji umožňuje videomediastinoskopie [58]. Mnoho předních torakochirurgických center v současnosti preferuje mediastinoskopii jako rutinní intervenční výkon v rámci stagingu před chystanou plicní resekci [47, 55, 149]. Většina ostatních pracovišť se uchyluje k invazivnímu stagingu tam, kde CT prokazuje zvětšené mediastinální uzliny - více než 1 cm v dlouhé ose uzliny [99, 136, 147].

Další v současnosti hojně využívanou metodou je *torakoskopie*. Proti mediastinoskopii je možné během torakoskopického zákroku posoudit nejen stav uzlin, ale i primárního tumoru (T-stadia) a jeho lokální operability. Je možný odběr reprezentativních bioptických vzorků. Metoda je zvláště výhodná k posouzení operability u tumorů postihující horní lalok levé plicce s metastatickou predilekcí do sub- a paraortálních uzlin (sk. 5, 6), které jsou klasickou mediastinoskopií nedosažitelné. Přístup k paratracheálním uzlinám je však torakoskopicky

velmi obtížný, k uzlině bifurkační resp. ke kontralaterálním uzlinám (při stejnostranném výkonu) prakticky nemožný. K efektivnímu zákroku je nutná ventilace jedné plicce při zavedení dvojluminální tracheální kanaly a je tudíž pro pacienta náročnější (i po operaci). Kombinací mediastinoskopie a torakoskopie lze dosáhnout prakticky 100% úspěšnosti v detekci pokročilého nádorového onemocnění [28, 46, 111, 116, 117, 154]. Alternativou může být využití *parasternální mediastinotomie* [91], která je však nyní na mnoha pracovištích nahrazena torakoskopií [38].

Na většině amerických a západoevropských pracovišť je při zahájení léčby pokročilého NSCLC požadován histologický průkaz stadia onemocnění. Bioptický nálezn je rovněž jedno ze vstupních kritérií většiny studií zaměřených na terapii nemalobuněčného plicního karcinomu, zvláště pak ve stadiu IIIa. Na některých pracovištích je požadována opakovaná biopsie mediastina po ukončení indukční chemoterapie [100, 104]. Celosvětový návrat k široké aplikaci invazivních (chirurgických) metod stagingu plicní rakoviny je v současnosti realitou.

Terapie NSCLC v jednotlivých (pokročilých) stadiích T3N0M0

Toto stadium, dle poslední revize T N M klasifikace [94] řazené jako IIb uvádíme v přehledu, jelikož většina ukončených i ještě probíhajících studií zabývajících se terapií NSCLC ve stadiu IIIa zahrnuje pacienty stížené onemocněním v uvedeném stadiu [31]. Tento fakt je velmi důležitý, neboť výsledky některých studií jsou pravděpodobně zkresleny vyšším podílem těchto pacientů na celkovém počtu pacientů zahrnutých ve studii. Dle Mountain kumulativní pětiletá délka přežívání u pacientů s onemocněním ve stadiu T3N0M0 činí 22 %, což koreluje s 38 % pětiletého přežití u pacientů, kteří podstoupili kompletní kurativní resekci (tyto údaje jsou téměř identické u pacientů, jejichž onemocnění je ve stadiu T2N1M0). Stadium IIb je podle současných poznatků jednoznačnou indikací k primární chirurgické resekci. Udávané výsledky, byť výrazně lepší ve srovnání s pětiletým přežíváním pacientů ve stadiu IIIa, mají daleko k uspokojivým. Proto probíhají v současnosti studie (IALT, ALPI, BLT), zahrnující kombinaci chirurgické léčby s dalšími (adjuvantními) léčebnými modalitami v časnějších stadiích NSCLC, včetně IIb [49, 50].

Stadium IIIa

Ve většině případů se jedná o tzv. N2 onemocnění (N2 disease), tedy stadium T1-3, N2, M0. Z toho T1N2M0 tvoří zanedbatelnou minoritu. Stadium T3N1M0 má dle Mountain ještě horší prognosu, než ostatní stadia (kumulativní délka pětiletého přežití osciluje kolem 10 %). Exaktní zařazení pacienta do tohoto stadia má klíčový význam pro aplikaci adekvátní terapie, ale i pro správné vyhodnocení efektivity jednotlivých léčebných modalit. Zdrojem kontroverzí bylo v minulosti např. správné určení N-stadia, kdy skupina uzlin č. 10, tedy uzlin hilových byla různými autory hodnocena střídavě jako N1 či N2 v závislosti na použité klasifikaci (AJCC versus ATS). Tato situace byla vyřešena až v roce 1997 novou úpravou klasifikace mediastinálních uzlin [95], schválenou americkou i mezinárodní organizací pro výzkum a klasifikaci rakoviny (AJCC, UICC) a respektována Americkou hrudní společností (ATS). O klasifikaci stadia T3N0M0 je zmínka výše. V úvahu je nutno též vzít pacienty s nerozpoznanou N2 nemocí a to i pooperačně (nekompletní lymfadenektomie), případně N3 pozitivními uzlinami, které uniknou předoperačnímu stagingu - systematická disekce kontralaterálních mediastinálních uzlin je výkon doporučovaný některými německými pracovišti [125], masového rozšíření pro technickou a časovou náročnost však nedoznal.

Chirurgický zákrok v monoterapii má jen velmi omezenou účinnost. A to v případě „minimální N2 choroby“ (minimal N2 disease), kde dle různých autorů [40, 52, 85, 93, 150, 156, 157, 161] je pětileté přežívání po kompletní resekci cca 20-30 %.

Při pokročilejším stupni nádorového onemocnění (extrakapulární N2, postižení více skupin lymfatických uzlin, inkompletní resekce), jsou výsledky stejné nebo horší ve srovnání s paliativní radio- či chemoradioterapií [6]. Bohužel, toto „minimální N2 onemocnění“ představuje mezi pacienty ve stadiu IIIa menšinu.

Adjuvantní (pooperační) radioterapie

V současnosti neexistují důkazy pro její vliv na délku přežití. Existující randomizované studie [139] prokazují snížení frekvence lokálních recidiv. Práce Sawyerovy [120, 121] naznačují možný efekt radioterapie na délku přežití pacientů s největším rizikem lokální recidivy onemocnění (dle míry nádorového postižení uzlin). Možnosti adjuvantní radioterapie zřejmě nejsou zdaleka vyčerpány [77].

Adjuvantní (pooperační) chemoterapie (chemoradioterapie)

Ani v tomto případě není prokázán vliv pooperační léčby na délku přežití. Randomizované studie neprokázaly v tomto smyslu statisticky signifikantní efekt adjuvantní chemoterapie či chemoradioterapie [70, 140, 142]. Problémem je ovšem malý počet pacientů v těchto studiích. Současný náhled na problematiku adjuvantní léčby u pacientů ve stadiu IIIa může vyjasnit dokončená randomizovaná studie ECOG 3590 (1998), porovnávající adjuvantní chemoradioterapii s radioterapií, u 482 pacientů ve stadiu II a IIIa po kompletní chirurgické resekci. V současnosti probíhá velká evropská multiinstitucionální randomizovaná studie (IALT) srovnávající dva režimy adjuvantní chemoterapie s výsledky samotné chirurgické léčby (event. s radioterapií) aplikované pacientům ve stadiích I-IIIa NSCLC. Dokončené, nebo krátce před dokončením jsou jiné evropské i severoamerické studie (ALPI, BLT, ANITA 1, INT 0115, CLB 9633). Výsledky těchto studií zatím nejsou k dispozici [49]. Studie zabývající se aplikací „nových chemoterapeutických režimů“ v adjuvantní terapii jsou zatím výjimkou (CLB 9633, ANITA 1), ale jejich vznik lze předpokládat.

Neoadjuvantní terapie

Předoperační radioterapie není (bez současné aplikace chemoterapie) v posledních letech užívána pro absenci vlivu na systémové mikrometastázy. Velké studie ze sedmdesátých let neprokázaly pozitivní účinky této léčebné modalit [142]. Neoadjuvantní chemoterapie se stala rutinní léčebnou metodou stadia IIIa nemalobuněčné plicní rakoviny v mnoha institucích. Významný počet studií II. fáze při srovnání s historickými kontrolami ukazuje na zlepšení resekability tumoru, lepší lokální kontrolu a rovněž na prodlouženou délku přežití pacientů [35, 69]. Přes nepřehledné množství prací zabývajících se aplikací předoperační chemo- či chemoradioterapie [3, 34, 36, 42, 43, 44, 60, 83, 86, 112, 118, 119, 137, 141] jsou k dispozici toho času pouze ojedinělé prospektivní randomizované studie III. fáze (etapy), které významně favorizují neoadjuvantní chemoterapii následovanou chirurgickou resekci proti samotnému chirurgickému řešení [103, 114, 115, 131]. Slabíou těchto studií je velmi malý počet pacientů. Proto jsou s netrpělivostí očekávány výsledky velkých randomizovaných studií evropských (EORTC-08941, MRC-LU22, EU-970116) i amerických (RTOG 9309, INT-0139, SWOG 9336). Tyto studie řeší hlavní otázky spojené s neoadjuvantní chemo (radioterapií), jak je shrnul Bonomi [8, 9, 10]: (1.) Je předoperační chemoterapie přínosem ve srovnání se samotnou chirurgickou resekci? (2.) Je významný rozdíl mezi sekvenční aplikací chemoterapie a radioterapie ve srovnání se sekvenční chemoterapií a chirurgií? (3.) Je chirurgie přínosem ke kombinované léčbě zahrnující chemoterapii a radioterapii? (4.) Má kombinace chemoterapie a chirurgické resekce nějakou výhodu proti samotné radioterapii? Jak již bylo zmíněno výše, předběžné výsledky nekontrolovaných studií favorizují u těchto otázek kladné odpovědi. Důkazy však zatím chybějí.

Analýza Vansteenkisteho a spolupracovníků [151], která zahrnuje 24 studií druhé etapy a tři výše zmíněné randomizované studie nachází metodologické nedostatky v zadání těchto studií, znemožňující tvorbu jednoznačných závěrů. Ve 13 studiích chybí adekvátní chirurgický staging a v mnoha případech nebyla prováděna stratifikace prognostických faktorů N2 nemoci (charakter a množství postižení jednotlivých skupin lymfatických uzlin, patologie nádoru, T-faktor, stav pacienta - performance status), které významně ovlivňují výsledky léčby. Autoři shledávají neoadjuvantní režimy zahrnující aplikaci cisplatinu v dávkách nižších než 80cm² za méně účinné. Nabádají rovněž k opatrnosti při aplikaci Mitomycinu C pro významnou plicní toxicitu (intersticiální pneumonitis, fibrosa, plicní hypertenze). Chemoradioterapie v současnosti nepřináší evidentní výhody proti samotné indukční chemoterapii při zvýšené toxicitě.

Aplikace tzv. „nových chemoterapeutik“ (taxany Paclitaxel a Docetaxel, antimetabolit Gemcitabin, inhibitor topoisomérázy Irinotecan a alkaloid Vinorelbin) v léčbě pokročilé nemalobuněčné plicní rakoviny, která se rozšířila v devadesátých letech, prokázala slibné výsledky v pokročilých stadiích (III a IV NSCLC). Zvláště pak kombinovaná léčba [78] spočívající v aplikaci „nového preparátu“ s Cisplatinou či Carboplatinou v rozmanitých dávkových i časových kombinacích zaznamenává v nejlepších případech až 62 % léčebných odpovědí a střední délku přežití 62 týdnů [21, 25]. Výsledky randomizovaných studií [11, 12, 75, 76, 160] jsou skromnější, prokazují však statisticky významné prodloužení střední délky přežití pacientů léčených „novou kombinací“ ve srovnání se standardní terapií (Etoposid + Cisplatinou) a dále výhodnost kombinované chemoterapie proti monoterapii. Nejvíce testovaným preparátem v uplynulém období byl Paclitaxel [13, 51, 63, 79, 130, 132], stále více jsou zkoušena i ostatní chemoterapeutika [21, 76, 129]. Zmíněné výsledky logicky vedou k úvaze o vhodnosti aplikace nových léčebných režimů v neoadjuvantní léčbě. Dle databáze NCI probíhá v současné době celkem 12 neoadjuvantních studií z toho pět z nich využívá „nová chemoterapeutika“ (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel a Vinorelbin vždy v kombinaci s Cisplatinou či Carboplatinou ev. s dalšími modalitami).

Stadium IIIb

Dle klasických zásad hrudní chirurgie je toto stadium považováno za primárně inoperabilní a léčba spočívá v paliativní eventuelně symptomatické terapii. Tradiční přístup, především v USA, spočíval v samotné radioterapii (5000-6000 cGy), kdy 5 let přežívá cca 5 % pacientů. Preferovaný postup (založený na pěti pozitivních randomizovaných studiích) je v současnosti kombinace chemoterapie a radioterapie [25, 59]. Některé neoadjuvantní studie [34, 83, 119] však zahrnují i toto stadium a existují příznivé reference ve smyslu kompletní resekability tumoru (zvláště pak T4). Rozvoj chirurgických a anesteziologických technik umožňuje extenzivní resekce zahrnující velké cévy, perikard i srdeční síň, tzv. sleeve pneumonektomii s resekci kariny. Význam těchto operačních zákroků však na svoje zhodnocení teprve čeká. Nádorové postižení kontralaterálních lymfatických uzlin (N3) je většinou nadále považováno za kontraindikaci chirurgické léčby. Chirurgii ve stadiu IIIb lze považovat za experimentální a měla by být prováděna v rámci výzkumných studií.

Pancoastův nádor

Dle současné klasifikace TNM překračuje tento typ nádorového onemocnění hranice tří stadií nemoci - IIb (T3N0M0), IIIa a IIIb (T4N0-2,M0). Prognosa je odvislá především od stadia onemocnění. Diagnóza je většinou stanovena za pomoci biopsie tenkou jehlou (FNAB). Magnetická rezonance (MRI) se ukázala být v diagnostice Pancoastova nádoru nadřezena CT vyšetření vzhledem k vyšší rozlišovací schopnosti v oblasti měkkých tkání [109, 159]. Chirurgická léčba Pancoastova

nádoru je indikovaná vždy, existuje-li předpoklad kurativní, tedy kompletní resekce.

Kontraindikací je extenzivní prorůstání nádoru do brachiálního plexu, prorůstání do obrádkových těl respektive do foramin intervertebrálních, postižení měkkých tkání krku, žilní obstrukce. Ostatní kontraindikace se shodují s obecnými kontraindikacemi léčby NSCLC. Většina chirurgů, zabývajících se chirurgickou léčbou Pancoastova nádoru, preferuje předoperační vysokodávkovou (6000 cGy) radio-terapii [5,81,90]. V této oblasti neexistuje obecně přijatý konsensus. Rovněž nebyl prokázán pozitivní vliv brachyterapie na prognózu onemocnění [54]. Některé studie poukazují na negativní prognostický význam lokální pokročilosti onemocnění (prorůstání do podklíčkové tepny a žíly, postižení skeletu žebér nádorovým onemocněním [30]. Rozhodující je však pravděpodobně radikalita operačního zákroku a míra postižení mediastinálních uzlin nádorovým procesem. V Dartavellově souboru [26] přežívá 30 % pacientů 5 let po resekci spojené s náhradou podklíčkových cév PTFE protézou. Resekabilita Pancoastova nádoru se v posledních letech zvýšila v souvislosti se změnami operační taktiky: tradiční zadní tzv. Poulsonův přístup (posterolaterální až k hradní apertuře paravertebrálně jdoucí torakotomie) byl v mnoha indikacích nahrazen přístupem předním (Masaoka, Dartavelle, Grunenwald) či kombinací obou těchto přístupů [26, 61, 88]. Grunenwald referuje i o rozsáhlých resekcích hrudních obratlů. Dlouhodobé výsledky těchto extrémních operací nejsou známy. Ve shrnutí výsledků chirurgické léčby Pancoastova nádoru [30] představuje pětileté přežití 15-56 % se střední délkou přežití 10-84 měsíců. Z uvedeného vyplývá, že léčba tohoto typu nádoru zdaleka není standardizována, lepší výsledky mají studie s pečlivě selektovanými pacienty ke kurativní chirurgické léčbě. U inoperabilního onemocnění je léčbou volby radioterapie, která má významný paliativní efekt (odstranění bolesti), případně chemoterapie či symptomatická léčba.

Stadium IV (M)

Reference o chirurgické léčbě nemalobuněčné plicní rakoviny se vzdálenými metastázami jsou jen ojedinělé. Při nálezu *solitární mozkové metastázy* lze indikovat chirurgické odstranění metastázy s následnou chirurgickou resekci primárního plicního (nemalobuněčného) tumoru. Alternativou může být stereotaktická radiochirurgie [72]. Buřt udává u pacientů po kraniotomické metastazektomii a radikální chirurgické resekcii střední délku přežití 21 měsíců a významné prodloužení života ve srovnání se skupinou pacientů léčenou bez chirurgické intervence. Shahidi [122] cituje z literatury 16 případů, kdy pacienti léčení výše zmíněným způsobem přežívají 10 a více let od operací. Chirurgická léčba mozkových metastáz je vyhrazena především pro solitární mozkovou metastázu plicního nádoru, která se však vyskytuje méně než ve 30 % všech mozkových metastáz NSCLC.

Solitární metastáza nadledviny se rovněž vyskytuje velmi vzácně. Metastázy v nadledvinách bývají často projevem difúzního metastatického onemocnění. Nicméně v selektovaných případech lze docílit po radikální chirurgické léčbě metastázy a primárního tumoru pětiletého přežívání až u 24 % procent pacientů [71,108]. Chirurgická léčba může být přínosem i pro omezenou skupinu pacientů s intrapulmonálními metastázami NSCLC [96]. Chirurgické řešení metastáz NSCLC do ostatních orgánů (slezina, játra) se v ojedinělých studiích neukázalo být přínosem [123]. Ukazatelem pro další strategii v léčbě pacientů se solitárně metastatickou nemalobuněčnou plicní rakovinou může být probíhající studie Ginsbergova (MSKCC-92090, NCI-V92-0129), zkoumající kombinaci neoadjuvantní chemoterapie (CDDP, MITO, VBL) a chirurgické resekcí léčby.

Synchronní nemalobuněčné plicní nádory

Tedy dva nádory s různou histologií a s úplnou vzájemnou separací. Indikace chirurgického výkonu jsou v těchto přípa-

dech identické s indikacemi solitárního plicního nádoru, je-li možná kurativní kompletní resekce a dovoluje-li operaci interní stav a parametry plicních funkcí pacienta. Resekci nádorů v různých plicních křídlech je možné realizovat v jedné době (sternotomie, transversální příčná torakotomie), nebo postupně dle indikace operátora. Výsledky těchto operací pak závisí na pokročilosti jednotlivých nádorů, kompletní resekce však zajišťuje lepší prognózu pro pacienty ve srovnání se standardní terapií. Kompletní resekce ve stadiu IIIa a vyšším je však diskutabilní, proto i zde pravděpodobně nalezneme svoje uplatnění neoadjuvantní indukční chemo(radio)terapie [106],

Strategie chirurgického výkonu a perioperační péče

Volba přístupu do dutiny hradní je dána zkušeností operátora a tradicí chirurgického pracoviště. Posterolaterální či laterální torakotomie je standardem na většině pracovišť. Někteří chirurgové preferují anterolaterální torakotomii či sternotomii. V posledních letech je kladen zvýšený nárok na minimální traumatizaci tkání při operaci. Proto mnoho chirurgů využívá „svaly šetřící“ (axilární, vertikální) torakotomii. Při operaci pokročilého plicního karcinomu je však důležitý dostatečně široký přístup ke strukturám plic a mediastina, kterého lze nejlépe docílit tradiční posterolaterální či laterální torakotomii [123]. Hlavním atributem chirurgické léčby plicního karcinomu je radikalita chirurgického výkonu. Inkompletní resekce - až na ojedinělé, přesně definované situace (minimální mikroskopické projevy nádoru v pahýlu bronchu = R1) nepřináší pacientům ve srovnání s nechirurgickou léčbou žádný prospěch, naopak, zhoršuje kvalitu života [110, 134]. Současným trendem je snaha docílit radikálního výkonu při zachování maxima funkčního plicního parenchymu. Proto lze zaznamenat úbytek radikálních pneumonektomií ve prospěch lobektomií, které jsou zatíženy významně menším počtem závažných pooperačních komplikací [14, 102]. Na druhou stranu u tumorů překračujících fissury plicních laloků, při masivním postižení uzlin interlobárních či mediastinálních, při prorůstání nádoru do cévních struktur, perikardu, hlavního bronchu je pneumonektomie vhodným řešením. Rozhodnutí o charakteru resekce závisí vždy na hodnocení nálezu operátorem během operace. Tam kde plicní funkce pacienta pneumonektomií neumožňují, lze v určitých případech (nádory horního laloku s prorůstáním do spojitěho bronchu) indikovat tzv. „rukávovou“ (sleeve) resekci. Podobně lze resekovat rovněž plicní arterii (double sleeve), dlouhodobé výsledky jsou poněkud horší. Resekce velkých cév [27,45,87], rukávová pneumonektomie (sleeve pneumonectomy) při nádorovém postižení větvení průdušnice jsou výkony velmi náročné. Ve špičkových centrech bylo však dosaženo výsledků, které dávají ve vybraných případech oprávnění k užití takového typu chirurgického zákroku [157,158].

Velmi důležitou součástí operačního výkonu je radikální lymfadenektomie. Tento zákrok by měl být standardní součástí jakékoliv resekce pro plicní karcinom, včetně stadia Ia. Uzliny odstraněné při operaci by měly být označeny dle Narakeho resp. UICC lymfatické mapy [95,97]. Charakter postižení uzlin (extra či intrakapsulární), množství okrsků zachvácených nádorem či přesná lokalizace postižených okrsků jsou důležitými prognostickými ukazateli, které mohou mít významné implikace pro další léčbu [20, 32, 57]. U minimálního nádorového postižení uzlin je lymfadenektomie kurativním léčebným výkonem, umožňující v této skupině pacientů až 30% přežití v pěti letech [146]. Charakter tohoto výkonu (odstranění jednotlivých uzlin či kompletní disekce mediastina) je stále diskutován. Superradikální disekce některých japonských chirurgů se však nerozšířily a zdá se, že i sami autoři (Narake) od nich v poslední době ustupují. Výhodné je peroperační stanovení histologie makroskopicky suspektních nádorově změněných uzlin či tkání [48].

V současnosti není jednoznačně vymezeno postavení torakoskopické resp. videotorakoskopicky asistované hradní chi-

urgie (VATS) v resekcí léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu. Aplikace VATS je vymezena pro léčbu časných forem NSCLC v rámci klinických studií na specializovaných pracovištích, včetně VATS mediastinální lymfadenektomie [89]. Větší význam videoasistované plicní chirurgie v terapii pokročilejších stadií NSCLC nelze ani v budoucnosti předpokládat.

Extenzivní plicní chirurgie u pacientů s pokročilou plicní rakovinou, po eventuelní chemoterapii či kombinované indukční léčbě (s vyšším rizikem edému plic, vzniku ARDS, případně respiračního selhání po operaci), klade vysoké nároky na vedení celkové anestezie jakožto i na pooperační péči. Šetrná anestezie a ventilace jedné plíce při operaci dnes dovolují radikální chirurgický výkon i u osmdesátníků s akceptovatelnou pooperační mortalitou [16, 101]. Důležitá je léčba bolesti, jako prevence respiračních komplikací. S úspěchem jsou aplikovány metody epidurální, interpleurální či subpleurální aplikace analgetik, u rozsáhlých operačních výkonů se dobře osvědčuje pacientem kontrolovaná nitrožilní analgezie (PCA).

Současné trendy v multimodalitní léčbě pokročilých nemalobuněčného plicního karcinomu v České republice

V důsledku absence databáze pacientů s uvedeným typem onemocnění lze současnou situaci v ČR jen odhadovat. Na základě literárních údajů lze říci, že celosvětový trend k agresivnějším léčebným postupům resp. kombinovaná léčba pacientů ve stadiu onemocnění IIIa případně vyšším se uplatňuje v současnosti i u nás [41, 105, 133, 143, 144]. Podíl chirurgické léčby na celkovém počtu pacientů s nově diagnostikovanou plicní rakovinou však zůstává zatím velmi nízký – 11–12% [126], zatímco ve vyspělém západním světě se pohybuje někde mezi 20 a 30%. Domníváme se, že se na tomto rozdílu budou významně podílet rovněž pacienti ve vyšších stadiích onemocnění.

K zahájení kombinované léčby pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu je zapotřebí mít k dispozici exaktní data o stadiu a charakteru nádorového onemocnění, tedy kvalitní staging. Domníváme se, že v tomto bodu existují značné rezervy. Obecně rozšířená víra ve specifitu a senzitivitu CT vyšetření se v praxi nepotvrzuje. Samotná velikost uzlin není spolehlivým kritériem jejich biologických vlastností [4]. Setkáváme se ovšem s nálezy, kdy není hodnocena vůbec. Rovněž při špatném rozlišení struktur mediastina, či u centrálních tumorů by mělo být rutinním CT vyšetření s podáním iv. kontrastu, což však, pravděpodobně i z ekonomických důvodů, není zdaleka pravidlem. Konečně kvalita CT přístrojů vesměs nedosahuje v současnosti evropských standardů. Spirální CT je v našich poměrech zatím spíše exkluzivitou.

Z nepřesností v předoperačním „zobrazovacím stagingu“ pak ovšem dochází k závažným implikacím pro vlastní léčbu pacientů. Je zde skupina pacientů s pooperačně odhalenými nádorově změněnými mediastinálními uzlinami, kteří by pravděpodobně mohli profitovat z předoperační neoadjuvantní léčby, přinejmenším ve větší míře resektability. Nepochybně existuje i druhá skupina pacientů se zánětlivě zvětšenými mediastinálními uzlinami, případně zánětlivým lemem kolem vlastního tumoru, u kterých je na základě CT vyšetření chirurgická léčba buď kontraindikována (plicní resekcce by v takovém případě mohla být kurativní léčbou), případně jsou k chirurgické resekcce odesláni až po absolvování neoadjuvantní chemoterapie – jejíž účinnost tak může být falešně nadhodnocena. Invazivní chirurgické metody stagingu, které byly v minulosti na některých tuzemských pracovištích poměrně široce aplikovány [64, 145], byly s nástupem CT vesměs opuštěny. Toho času, dle vědomostí autorů, je mediastinoskopie případně jiné metody chirurgického stagingu používaná na našich chirurgických pracovištích jen výběrově [22]. Neoadjuvantní chemoterapie či jiné léčebné modality jsou mnohdy aplikovány bez histologického potvrzení „N2“ případně „N3“ nemoci. Chirurg se s pacientem stíženým pokročilým NSCLC

setkává v lepším případě po několika cyklech indukční léčby, v horším případě vůbec ne. Lepší situace je pravděpodobně na Slovensku [65], ale i v dalších sousedních zemích.

O radikalitě resekcí operací, mediastinální lymfadenektomie, resp. kvalitě chirurgické léčby plicního karcinomu v domácích podmínkách momentálně rovněž neexistují validní údaje. Výsledky uveřejněných studií [40, 82] se neodlišují od evropských.

Závěr

Smyslem našeho přehledu bylo upozornit na současné možnosti léčby pokročilých nemalobuněčného plicního karcinomu zahrnující chirurgickou resekcí. Přestože vliv těchto postupů na celkovou délku přežití pacientů je pravděpodobně jen mírný a není zatím statisticky prokázán na velkých souborech, může být (vzhledem k epidemiologické závažnosti NSCLC) společensky velmi významný.

Léčba plicního karcinomu je problematikou multidisciplinární a mezioborová spolupráce je zde stejně významná, jako například v léčbě karcinomu prsu. Tento stav však není u nás všude samozřejmostí, a přimlouvali bychom se za větší vliv chirurgů již v průběhu vlastního diagnostického procesu resp. v rozhodování o vhodnosti příslušného léčebného algoritmu. Rovněž větší návaznost radiologie na ostatní obory podílející se na diagnostice a léčbě NSCLC by jistě vedla ke zkvalitnění diagnostiky. Týmová spolupráce má v konečném důsledku výrazný vliv na výsledky léčby [74]. Pro hodnocení efektivity terapie je nezbytný kvalitní staging nádorového onemocnění. Současnou praxi považujeme za nedostatečnou, zvláště v léčbě pokročilejších stadií NSCLC. Multimodalitní léčba je pro pacienty s pokročilým plicním nádorem velmi náročná a zatěžující a tudíž musí být zdůvodněna adekvátním zhodnocením validních výsledků. Významným faktorem je i ekonomická náročnost multimodalitní léčby [37]. Větší rozšíření chirurgických a vůbec invazivních (bioptických) metod stagingu považujeme za nutnost. Uvedený postup je navíc zcela ve shodě s existujícími americkými a západoevropskými standardy [99]. Tyto metody byly u nás aplikovány na mnohých pracovištích již v minulosti s dobrými výsledky.

Důležitým úkolem budoucnosti bude vytvoření standardních databází pacientů s plicními nádory [92, 113], jelikož stávající onkologické registry jsou pro analýzu kvality léčby uvedené pacientů nedostačující. Vzhledem k vzestupu kuřáctví v ženské části populace a v mladších věkových skupinách a ku široké reklamní kampani tabákových firem bude u nás problematika pokročilého plicního karcinomu v dalších letech pravděpodobně ještě naléhavější, než dnes [73].

Některé zkratky použité v textu:

- AJCC - American Joint Committee on Cancer
- ALPI - Adjuvant Lung Project Italy
- ANITA - Adjuvant Navelbine International Trial Association
- ATS - American Thoracic Society
- BLT - Big Lung Trial
- CALGB - Cancer and Leukemia Group B
- ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group
- EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer
- ERS - European Thoracic Society
- FNAB - Fine-needle aspiration biopsy
- IALT - International Adjuvant Lung Trial
- INT - Intergroup
- NCI - National Cancer Institute
- MRC - Medical Research Council
- MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
- NSCLC - Non small-cell lung cancer
- RTOG - Radiotherapy Oncology Group
- SWOG - Southwest Oncology Group
- TBNA - Transbronchial needle aspiration
- UICC - Union Internationale Contre le Cancer

Literatura:

1. Ardizoni, A., Bonavia, M., Viale, M., Baldini, E., Mereu, C., Vema, A., Ferrini, S., Cinguerra, A., Molionari, S., Mariani, G. L., Roest, G. J., Sharenberg, J. H., Palmer, P. A., Rosso, R., Ropolo, F., Raso, C.: Biologic and Clinical effects of Continuous Infusion Interleukin-2 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, 73, 1994, 1353-1360.
2. Ardizoni, A., Salvati, F., Rosso, R., Bruzzi, P., Rubagotti, A., Pennucci, M. C., Mariani, G. L., De Marinis, F., Pallotta, G., Antilli, A., Cruciani, A. M., Rinaldi, M., Tonachella, R., Fioretti, M., Barbera, S., Mantellini, E., Soresi, E., Pastorino, G., Belli, M., Ferrara, G., Venturino, M., Scagliotti, G., Santi, L.: Combination of Chemotherapy and Recombinant Alpha-Interferon in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Multicentric Randomized FONICAP Trial Report. *Cancer*, 72, 1993, 10, 2929-2935.
3. Arriagada, R., Le Chevalier, T., Pignon, J. P., Riviere, A., Monnet, I., Chomy, P., Tuchsais, C., Tarayre, M., Ruffe, P.: Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 329, 1993, 25, 1848-1852.
4. Arita, T., Kuramitsu, M., Kawamura, M., Matsumoto, T., Matsunaga, N., Sugi, K., Esato, K.: Bronchogenic Carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*, 50, 1995, 1267-169.
5. Attar, S., Krasna, M. J., Sonett, J. R., Hankins, J. R., Slawson, R. G., Suter, C. M., McLaughlin, J. S.: Superior Sulcus(Pancoast) Tumor: Experience With 105 Patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 66, 1998, 193-198.
6. Bains, M. S.: Surgical Treatment of Lung Cancer. *Chest*, 100, 1991, 826-837.
7. Bollen, E. C. M., Goei, R., Hof-Grootenboer, B. E., Versteeg, C. W. M., Engelsove, H. A., Lamers, R. J. S.: Interobserver Variability and Accuracy of Computed Tomographic Assessment of Nodal Status in Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 158-162.
8. Bonomi, P.: Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Chest*, 113, 1998, 1, Suppl., 13S-16S.
9. Bonomi, P., Faber, L. P.: Postoperative and Preoperative Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Moffitt Cancer Control*, 4, 1997, 297-306.
10. Bonomi, P.: Review of selected randomized trials in small cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 25, 1998, 4, Suppl. 9, 70-78.
11. Bonomi, P., Faber, L. P., Recine, D., Lincoln, S.: Carboplatin/Etoposide/Radiation Plus Escalating Doses of Paclitaxel in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Preliminary report. *Semin. Oncol.*, 22, 1995, 4, Suppl. 9, 42-47.
12. Bonomi, P., Siddiqui, S., Lincoln, S., Sharma, M., Recine, D., Warren, W., Faber, L. P.: Escalating paclitaxel doses combined with carboplatin/etoposide and thoracic radiotherapy as preoperative or definitive treatment for stage III non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 23, 1996, 6, Suppl. 16, 102-107.
13. Bunn, Jr., P. A.: Defining the Role of Paclitaxel in Lung Cancer: Summary of Recent Studies and Implications for Future Directions. *Semin. Oncol.*, 24, Suppl. 12, 1997, S 12 -153-S 12-162.
14. Bush, E., Verazin, G., Antkowiak, J. G., Driscoll, D., Takita, H.: Pulmonary Complications in Patients Undergoing Thoracotomy for Lung Carcinoma. *Chest*, 105, 1994, 760-766.
15. Cattelan, L., Campodonico, F., Rusca, M., Solli, P., Carbognani, P., Spaggiari, L., Dal Corso, H. M.: CT-guided transthoracic needle biopsy in the diagnosis of chest tumours. *J. Cardiovasc. Surg.*, 38, 1997, 539-542.
16. Ciriaco, P., Zannini, P., Carretta, A., Melloni, G., Chiesa, G., Canneto, B., Puglisi, A.: Surgical Treatment of Non-Small Lung Cancer in Patients 70 Years of Age or Older. *Int. Surg.*, 83, 1998, 4-7.
17. Clarke, M. R., Landreneau, R. J., Borochovitz, D.: Intraoperative Imprint Cytology for Evaluation of Mediastinal Lymphadenopathy. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 1206-1210.
18. Cole, H. F., jr., Thomas, J. E., Wilcox, A. B., Halford, III, H. B.: Cerebral Imaging in the Asymptomatic Preoperative Bronchogenic Carcinoma Patient: Is It Worthwhile? *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 838-840.
19. Colice, G. L.: Chest CT for Known or Suspected Lung Cancer. *Chest*, 106, 1994, 1538-1550.
20. Conill, C., Astudillo, J., Verger, E.: Prognostic significance of Metastases to Mediastinal Lymph Node Levels in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, 72, 1993, 1199-1202.
21. Crino, L., Scagliotti, G., Marangolo, M., Figoli, F., Clerici, M., De Marinis, F., Salvati, F., Cruciani, G., Dogliotti, L., Pucci, F., Paccagnella, A., Adamo, V., Altavilla, G., Inconorato, P., Trippetti, M., Mosconi, A. M., Santucci, A., Sorbolini, S., Oliva, C., Tonato, M.: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 15, 1997, 1, 297-303.
22. Čermák, J., Fiala, P., Hytych, V.: Význam a úskalí mediastinoskopie při „staging“ nemalobuněčné plicní rakoviny. *Stud. pneumol. Phtiseol.*, 54, 1994, 2, 92-94.
23. Dales, R. E., Stark, R. M., Raman, S.: Computed Tomography to Stage Lung Cancer. Approaching a Controversy Using Meta-analysis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 1990, 1096-1101.
24. Daly, B. D. T., Mueller, J. D., Faring, L. J., Diehl, J. T., Bankoff, M. S., Karp, D. D., Rand, W. M.: N2 lung cancer: Outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 105, 1993, 904-911.
25. Dancy, J., Le Chevalier, T.: Non-small Cell Lung Cancer: An Overview of Current Management. *Eur. J. Cancer*, 33, 1997, Suppl. 1, S2-S7.
26. Dartevelle, P. G., Chapelier, A. R., Macchiarini, P., Lenot, B., Cenina, J., Ladurie, F., Le Roy, Parquin, F. J. F., Lafont, D.: Anteriortranscervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 105, 1993, 1025-1034.
27. Dartevelle, P. G., Chapelier, A. R., Pastorino, U., Corbi, P., Lenot, B., Cerrina, J., Bavoux, E. A., Verley, J. M., Neveux, J. Y.: Long-term follow-up after prosthetic replacement of the superior vena cava combined with resection of mediastinal-pulmonary malignant tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 102, 1991, 259-265.
28. De Giacomo, T., Rendina, E. A., Venuta, F., Delia Rocca, G., Ricci, C.: Thoracoscopic Staging of IIIB Non-Small Cell Lung Cancer Before Neoadjuvant Therapy. *Ann. Thorac. Surg.*, 64, 1997, 1409-1411.
29. De Leyn, P., Schoonooghe, P., Deneffe, G., Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Vansteenkiste, J., Lerut, T.: Surgery for non-small cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 1996, 10, 649-655.
30. Dettlerbeck, F. C.: Pancoast (Superior Sulcus) Tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, 63, 1997, 1810-1818.
31. Dettlerbeck, F. C., Socinski, M. A.: IIB or not IIB: The Current Question in Staging Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 112, 1997, 229-234.
32. Dienemann, H., Hoffmann, H., Koebe, H. - G.: Technik und Rationale der Lymphknotenresektion bei Bronchial-carcinom. *Chirurg*, 69, 1998, 412-417.
33. Duhaylongsod, F. G., Lowe, V. J., Patz, Jr., E. F., Vughn, A. L., Coleman, R. E., Wolfe, W. G.: Lung Tumor Growth Correlates With Glucose Metabolism Measured by Fluoride-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Ann. Thorac. Surg.*, 60, 1995, 1348-1352.
34. Eberhardt, W.: Neoadjuvante Chemotherapie und Chemoradio-therapie in den lokal-fortgeschrittenen Stadien IIIA und IIIB des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (Essener Konzept). *Praxis*, 86, 1997, 1647-1653.
35. Einhorn, L. H.: Neoadjuvant and Adjuvant Trials in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 208-211.
36. Elias, A. D., Skarin, A. T., Leong, T., Mentzer, S., Strauss, G., Lynch, T., Shulman, L., Jacobs, C., Abner, A., Baldini, E. H., Frei, E., 3rd, Sugarbaker, D. J.: Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIa N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 17, 1997, 1, 147-161.
37. Evans, W. K., Will, B. P., Berthelot, J. - M., Earle, C. C.: Cost of Combined Modality Interventions for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 3038-3048.
38. Fanta, J.: Chirurgická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. *Endoskopie*, 6, 1997, 3-4.
39. Ferrigno, D., Buccheri, G.: Cranial Computed Tomography as a Part of the Initial Staging Procedures for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Chest*, 106, 1994, 1025-1029.
40. Fiala, P., Čermák, J., Kubík, A.: Výsledky resekční léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu ve stadiu IIIa/N2. *Rozhl. Chir.*, 76, 1997, 2, 80-84.
41. Fiala, P., Novák, K., Hytych, V., Moučková, M.: Rozšířená plicní resekce pro nemalobuněčný typ plicní rakoviny. *Rozhl. Chir.*, 71, 1992, 3, 142-147.
42. Finkelstein, E. I., Urschel, J. D., Takita, H.: Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 16, 1997, 4, 437-439.
43. Frei III, E.: Non-Small Cell Lung Cancer Novel Treatment Strategies. *Chest*, 112, 1997, 266S-268S.
44. Fujimori, K., Yokoyama, A., Kurita, Y., Terashima, M.: A Pilot phase 2 Study of Surgical Treatment After Induction Chemotherapy for Resectable Stage I to IIIA Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 111, 1997, 1089-1093.
45. Fukuse, T., Wada, H., Hitomi, S.: Extended operation for non-small cell lung cancer invading great vessels and left atrium. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 11, 1997, 664-669.
46. Funer, M., Striffeler, H., Ris, H. B.: Invasive Diagnostik bei mediastinalen Raumforderungen. Zur Differential-indikation zwischen cervicalen Mediastinoskopie, parasternaler Mediastinotomie und Video-Thoracoskopie. *Chirurg*, 66, 1995, 1203-1209.
47. Gdeedo, A., Van Schil, P., Corthouts, B., Van Mieghem, F., Van Meerbeek, J., Van Marck, E.: Comparison of imaging T N M (i) [TNM] and pathological T N M [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur. J. of Cardio-thoracic Surg.*, 12, 1997, 224-227.
48. Gephardt, G. N., Rice, T. W.: Utility of frozen section evaluation of lymph nodes in the staging of bronchogenic carcinoma at mediastinoscopy and thoracotomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 100, 1990, 853-859.
49. Giaccone, G., Manegold, C., Rosell, R., Gatzemeier, U., Quoix, E.: An update on European randomized studies in non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 25, 1998, 4, Suppl. 9, 11-17.
50. Giaccone, G., van Meerbeek, J.: Clinical trials in lung cancer. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 6, 1997, 12, 1939-1950.
51. Giaccone, G., Splinter, T. A., Debruyne, C., Kho, G. S., Lianes, P., van Zandwijk, N., Pennucci, M. C., Scagliotti, G., van Meerbeek, J., van Hoesel, Q., Curran, D., Sahnoud, T., Postmus, P. E.: Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 6, 2133-2141.
52. Ginsberg, R. J.: Lung Cancer With N2 Disease: the Role of Surgery. *ESTS Newsletter*, 1, 1995, 2, 5-7.
53. Ginsberg, R. J.: The Role of Preoperative Surgical Staging in Left Upper Lobe Tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 526-527.
54. Ginsberg, R. J., Martini, N., Zaman, M., Armstrong, J. G., Bains, M. S., Burt, M. E., McCormack, P. M., Rusch, V. W., Harrison, L. B.: Influence of Surgical Resection and Brachytherapy in the Management of Superior Sulcus Tumor. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 1440-1445.
55. Ginsberg, R. J., Rice, T. W., Goldberg, M., Waters, P. F., Schomocker, B. J.: Extended cervical mediastinoscopy. A single procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 94, 1984, 673-678.
56. Goldstraw, P.: The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax*, 47, 1992, 1-2.
57. Goldstraw, P., Mannam, G. C., Kaplan, D. K., Michail, P.: Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 107, 1994, 19-28.
58. Gossett, D., Toledo, L., Fritsch, S., Celerier, M.: Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study. *Chest*, 110, 1996, 5, 1328-1331.
59. Granone, P., Margaritara S., Cesari, A., Bonatti, P., Galetta, D., Picciocchi, A.: Concurrent radio-chemotherapy in N2 non small cell lung cancer: interim analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 12, 1997, 366-367.
60. Green, M. R., Barkley, J. E.: Intensity of neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 17, 1997, Suppl. 1, S111-S119.
61. Grunenwald, D., Spaggiari, L.: Transmanubrial Osteomuscular Sparing Approach for Apical Chest Tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, 63, 1997, 563-566.

62. Gupta, N., Harmindar G., Graeber, G., Bishop, H., Hurst, J., Stephens, T.: Dynamic Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose Imaging on Differentiation of Benign From Malignant Lung/Mediastinal Lesions. *Chest*, 114, 1998, 4, 1105-1111.
63. Hainsworth, J. D., Urba, W. J., Hon, J. K., Thompson, K. A., Stagg, M. P., Hopkins, L. G., Thomas, M., Greco, F. A.: One-hour Paclitaxel Plus Carboplatin in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Results of a Multicentre, Phase II Trial. *Eur. J. Cancer*, 34, 1998, 5, 654-658.
64. Hájek, M.: Chirurgické metody v diagnostice bronchogenního karcinomu. *Rozhl. Chir.*, 58, 1979, 11, 748-750.
65. Hamžik, J., Lásková M.: Úloha invazivního stadiu mediastina při posuzování resekability primárních zhubných nádorů plic. *Klinická onkologie*, 2, 1995, 52-54.
66. Holmes, E. C.: Postoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Chest*, 103, 1993, 1, Suppl., 30S-34S.
67. Janssen-Heijnen, M. L. G., Gatta, G., Forman, D., Capocaccia, R., Coebergh, J. W. W. and the E U R O C A R E Working Group: Variation in Survival of Patients with Lung Cancer in Europe, 1985-1989. *Eur. J. of Cancer*, 34, 1998, 14, 2191-2196.
68. Jahangiri, M., Taggart, D. P., Goldstraw, P.: Role of Mediastinoscopy in Superior Vena Cava Obstruction. *Cancer*, 71, 1993, 3006-3008.
69. Kennedy, B. J.: The Snail's Pace of Lung Carcinoma Chemotherapy. *Cancer*, 82, 1998, 3, 801-803.
70. Kitsch, M. M., Sloan, H.: Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation cell type and location. *Ann. Thorac. Surg.*, 33, 1985, 459-463.
71. Kim, S. H., Brennan, M. F., Russo, P., Burt, M. E., Coit, D. G.: The Role of Surgery in the Treatment of Clinically Isolated Adrenal Metastasis. *Cancer*, 82, 1998, 389-394.
72. Kim, Y. S., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Lunsford, L. D.: Stereotactic Radiosurgery for Patients with Non-small Cell Lung Carcinoma Metastatic to the Brain. *Cancer*, 80, 1997, 2075-2083.
73. Kubík, A., Reissigová, J.: Prognóza vývoje úmrtnosti na plicní rakovinu v České republice a některých sousedních zemích. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 57, 1997, 1, 3-6.
74. Laroche, C., Wells, F., Coulden, R., Stewart, S., Goddard, M., Lowry, E., Price, A., Gilligan, D.: Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax*, 53, 1998, 445-449.
75. Le Chevalier, T., Arriagada, R., Quoix, E., Ruffe, P., Martin, M., Tarayre, M., Lacombe-Terrier, M. J., Douillard, J. Y., Laplanche, A.: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83, 1991, 6, 417-423.
76. Le Chevalier, T., Brisand, D., Douillard, J. Y., Pujol, I. L., Alberola, V., Monnier, A., Riviere, A., Lianes, P., Chomy, P., Cigolari, S.: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994, 2, 360-367.
77. Le Chevalier, T.: Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 25, 1998, 4, Suppl. 9, 62-65.
78. Lilenbaum, R. C., Langenberg, P., Dickersin, K.: Single Agent versus Combination Chemotherapy in Patients with Advanced Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer*, 82, 1998, 116-126.
79. Lokich, J., Anderson, N., Moore, C. B., Bern, M., Coco, F., Sonneborn, H., Dow, E., Strong, D.: Paclitaxel, Cisplatin and Etoposide Combination Chemotherapy: a Comparison of Dose Intensity in Two Multifractionated Dose Schemas. *Eur. J. Cancer*, 34, 1998, 5, 664-667.
80. Lowe, V. J., Naunheim, K. S.: Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax*, 53, 1998, 703-712.
81. Maggi, G., Casadio, C., Pischella, F., Giobbe, R., Cianci, R., Ruffini, E., Molinatti, M., Mancuso, M.: Combined Radiosurgical Treatment of Pancoast Tumor. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 198-202.
82. Marel, M., Melňová, L., Šťastný, B., Skácel, Z., Čermák, S., Demeš, R., Schfítzner J.: The results of surgical treatment of non-small cell lung cancer at the Pneumological Clinic in Prague, Czech Republic 1985-1990. *Lung Cancer*, 11, 1994, 293-298.
83. Macchiarini, P., Chapelier, A., Monnet, I., Vannetzel, J. - M., Rebischung, J. - L., Cerrina, J., Parquin, F., Ladurie, F. L. R., Lenot, B., Darteville, P. G.: Extended Operations After Induction Therapy for Stage IIb (T4) Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 966-973.
84. Mackenzie, J. W., Nisher, J. L.: Invasive diagnostic procedures, in: *General Thoracic Surgery*, Edited: Thomas W. Shields, Williams & Wilkins, 1994, 263-278.
85. Martini, N., Ginsberg, R. J.: Surgical approach to non-small cell lung cancer stage IIIa. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 6, 1990, 1121.
86. Martini, N., Kris, M. G., Gralla, R. J., Bains, M. S., McCormack, P. M., Kaiser, L. R., Burt, M. E., Zaman, M. B.: The Effects of Preoperative Chemotherapy on the Resectability on Non-Small Cell Lung Carcinoma with Mediastinal Lymph Node Metastases (N2 M0). *Ann. Thorac. Surg.*, 45, 1988, 370-379.
87. Martini, N., Yellin, A., Ginsberg, R. J., Bains, M. S., Burt, M. E., McCormack, P. M., Rusch, V. W.: Management of Non-Small Cell Lung Cancer With Direct Mediastinal Involvement. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 1447-1451.
88. Masaoka, A., Yutaka, I., Yasumitsu, T.: Anterior approach for tumor of the superior sulcus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78, 1979, 413-415.
89. McKenna, R., Jr., VATS lobectomy with mediastinal lymph node sampling or dissection. *Chest Surg. Clin. N. Am.*, 5, 1995, 223-32.
90. Muscolino, G., Valente, M., Andeani, S.: Pancoast tumours: clinical assesment and long term results of combined radiosurgical treatment. *Thorax*, 52, 1997, 284-286.
91. McNeil, T. M., Chamberlain, J. M.: Diagnostic Anterior Mediastinotomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 2, 1966, 4, 532-539.
92. Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., Winkler, A.: Reporting Results of Cancer Treatment. *Cancer*, 47, 1981, 207-214.
93. Miller, D. L., McManus, K. G., Allen, M. S., Ilstrup, D. M., Deschamps, C., Trastek, V. F., Daly, R. C., Pairolero, P. C.: Results of Surgical Resection in Patients With N2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 1095-1101.
94. Mountain, C. F.: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 111, 1997, 1710-1717.
95. Mountain, C. F., Dresler, C. M.: Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest*, 111, 1997, 1718-1723.
96. Nakajima, J., Furuse, A., Oka, T., Kohno, T., Ohtsuka, T.: Excellent Survival in a Subgroup of Patients With Intrapulmonary Metastasis of Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 61, 1996, 158-163.
97. Naruke, T., Suemasu, K., Ishikawa, S.: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76, 1978, 832.
98. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.*, 311, 1995, 899-909.
99. Official Statement of The American Thoracic Society and the European Respiratory Society adopted by the ATS Board of Directors, March 1997 and by the ERS Executive Committee, April 1997 and Endorsed by the American College of Chest Physicians Board of Regents: Pretreatment Evaluation of Non-Small-cell Lung Cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156, 1997, 320-332.
100. Olsen, P. S., Stentoft, P., Ellefsen, B., Petterson, G.: Re-mediastinoscopy in the assesment of resectability of lung cancer. *Eur. I. Cardio-Thorac. Surg.*, 11, 1997, 661-663.
101. Osaki, T., Shirakusa, T., Kodate, M., Nakanishi, R., Mitsudomi, T., Ueda, H.: Surgical Treatment of Lung Cancer in the Octogenarian. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 188-193.
102. Parquin, F., Marchal, M., Mehiri, S., Hervé, P., Lescot, B.: Post-pneumonectomy pulmonary edema: analysis and risk factors. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 10, 1996, 929-933.
103. Pass, H. I., Pogrebniak, H. W., Steinberg, S. M., Mulshine, J., Minna, J.: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann. Thorac. Surg.*, 53, 1992, 6, 992-998.
104. Pauwels, M., Van Schil, P., De Backer, W., Van den Brande, F., Eyskens, E.: Repeat mediastinoscopy in the staging of lung cancer. *Eur. J. of Cardio-Thor. Surg.*, 14, 1998, 271-273.
105. Pešek, M., Brůha, F., Novák, K., Mukenšnábl, P.: Indukční Předoperační chemoterapie plicní rakoviny. *Prakt. Lék.*, 78, 1998, 5, 253-255.
106. Pommier, R. F., Vetto, J. T., Lee, J. T., Johnston, K. M.: Synchronous Non-Small Cell Lung Cancers. *Am. J. Surg.*, 171, 1996, 521-524.
107. Porte, H., Roumilhac, D., Eraldi, L., Cordonnier, C., Puech, P., Wurtz, A.: The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 13, 1998, 196-199.
108. Porte, H., Roumilhac, D., Graziana, J.-P., Eraldi, L., Cordonnier, C., Puech, P., Wurtz, A. J.: Adrenalectomy for a Solitary Adrenal Metastasis From Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 331-335.
109. Pugatch, D. R.: Radiologic Evaluation on Chest Malignancies. *Chest*, 107, 1995, 294S-297S.
110. Ratto, G. B., Fabiano, R. F., Motta, G.: Effects of exploratory thoracotomy or incomplete resection on the outcome of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 4, 1988, Suppl., A97.
111. Rendina, E. A., Venuta, F., De Giacomo, T., Ciriaco, P. P., Pescarmona, E. O., Franconi, F., Pulsoni, A., Malagnino, F., Ricci, C.: Comparative Merits of Thoracoscopy, Mediastinoscopy, and Mediastinotomy for Mediastinal Biopsy. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 992-995.
112. Rice, T. W., Adelstein, D. J., Ciezki, J. P., Becker, M. E., Rybicki, L. A., Farver, C. F., Larto, M. A., Blackstone, E. H.: Short-course induction chemoradiotherapy with paclitaxel for stage III non-small-cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 66, 1998, 6, 1909-1914.
113. Rocmans, P., Emami, B., Pacagnella, A., Holsti, L., Monteau, M., Helle, P., Comis, R., Schaake, C.: Quality control in NSCLC treatment: a consensus report. *Lung Cancer*, 7, 1991, 19-20.
114. Rosell, R., Gomes-Codina, J., Camps, C., Maestre, J., Padille, J., Canto, A., Mate, J. L., Li, S., Roig, J., Olazábal, A., Canela, M., Ariza, A., Skácel, Z., Morera-Prat, J., Abad, A.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1994, 3, 153-158.
115. Roth, J. A., Fosella, F., Komaki, R., Ryan, M. B., Putnam, J. B. jr., Lee, J. S., Dhingra, H., De Caro, L., Chasen, M., McGavran, M., Atkinson, E. N., Hong, W. K.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1994, 9, 673-680.
116. Roviario, G., Rebuffat, C., Varoli, F., Vergani, C., Maciocco, M., Scalambra, S. M.: Videothoroscopic Excision of Mediastinal Masses: Indications and Technique. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 1679-1684.
117. Roviario, G., Varoli, F., Rebuffat, C., Vergani, C., Maciocco, M., Scalambra, S. M., Sonnino, D., Gozi, G.: Videothoroscopic Staging and Treatment of Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 59, 1995, 971-974.
118. Rusch, V. W., Feins, R. H., for the Thoracic Intergroup: Summary Of Current Cooperative Group Clinical Trials in Thoracic Malignancies. *Ann. Thorac. Surg.*, 57, 1994, 102-106.
119. Rusch, V. W., Albain, K. S., Crowley, J. J., Rice, T. W., Lochyna, V., McKenna, R., Jr., Stelzer, K., Livingston, R. B. and the Southwest Oncology Group: Neoadjuvant Therapy: A Novel and Effective Treatment for Stage IIIb Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 58, 1994, 290-295.
120. Sawyer, T. E., Bonner, J. A., Gould, P. M., Foote, R. L., Deschamps, C., Trastek, V. F., Pairolero, P. C., Allen, M. S., Shaw, E. G., Marks, R. S., Frytak, S., Lange, C. M., Hongzhe, Li.: The Impact of Surgical Adjuvant Thoracic Radiation Therapy for Patients with Nonsmall Cell Lung Carcinoma with Ipsilateral Mediastinal Lymph Node Involvement. *Cancer*, 80, 1997, 1399-1408.
121. Sawyer, T. E., Bonner, J. A., Gould, P. M., Foote, R. L., Deschamps, C., Trastek, V. F., Pairolero, P. C., Allen, M. S., Lange, C. M., Hongzhe, Li.: Effectiveness of Postoperative Irradiation in Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer According to Regression Tree Analyses of Recurrence Risks. *Ann. Thorac. Surg.*, 64, 1997, 1402-1408.
122. Shahidi, H., Kvale, P. A.: Long-term Survival Following Surgical Treatment of Solitary Brain Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 109, 1996, 271-276.

123. Shields, T. W.: Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinomas, in: General Thoracic Surgery, Edit.: Thomas W. Shields, Williams & Wilkins, 1994, 1159-1187.
124. Schiller, J. H., Storer, B., Dreicer, R., Rosenquist, D., Frontiera, M., Carbone, P. P.: Randomized phase II-III trial of combination beta and gamma Interferons and Etoposide and Cisplatin in inoperable non-small cell cancer of the lung. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 81, 1989, 1739-1743.
125. Schirren, J., Richter, J., Schneider, P., Vogt-Moykopf, I.: Grundlagen und Ergebnisse der systematischen Lymphknotdissektion beim operierten Bronchialcarcinom. *Chirurg*, 67, 1996, 869-876.
126. Schütznér, J., Pafko, P.: Rakovina plic: zlepšila se operabilita a prognóza? Sborník prací 5. české celostátní konference, Benešov u Prahy, 26. 2. 1998, v: Chirurg, elektronický časopis chirurgických oborů.
127. Schwartz, L. H., Ginsberg M. S., Burt, M. E., Brown, K. T., Getrajdman, G. I., Panicek, D. M.: MRI as an alternative to CT-Guided Biopsy of Adrenal Masses in Patients With Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 193-197.
128. Scott, W. J., Schwabe, J. L., Gupta, N. C., Dewan, N. A., Reeb, S. D., Sugimoto, J. T. and the Members of the PET-Lung Tumor Study Group: Positron Emission Tomography of Lung Tumors and Mediastinal Lymph Nodes Using [18F] Fluorodeoxyglucose. *Ann Thorac. Surg.*, 58, 1994, 698-703.
129. Shepherd, F. A., Cormier, Y., Burkes, R., Evans, W. K., Goss, G., Klimo, P., Feld, R., Taylor: Phase II trial of gemcitabine and weekly cisplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 24, 1997, 3, Suppl. 8, S8-27-S8-30.
130. Shepherd, F. A., Eisenhauer, E.: Ifosfamide and paclitaxel combinations for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 25, 1998, 1, Suppl. 2, 2-7.
131. Shepherd, F. A., Johnston, M. R., Payne, D., Burkes, R., Deslauriers, J., Cormier, Y., de Bedoya, L. D., Ottaway, J., James, K., Zee, B.: Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br. J. Cancer*, 78, 1998, 5, 683-685.
132. Shepherd, F. A., Latreille, J., Paul, K., Eisenhauer, E.: Phase I dose-escalation trial of paclitaxel and ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 23, 1996, 6, Suppl. 16, 84-90.
133. Skříčková, J., Vorlíček, J., Adam, Z., Královcová, D., Hejlová, N., Tomiška, M., Špelda, F.: Carboplatina v léčbě nemocných s bronchogením karcinomem. *Klinická Onkologie*, 1, 1995, 16-19.
134. Snijder, R. J., de la Rivière, B. A., Elbers, H. J. J., van den Bosch, J. M. M.: Survival in Resected Stage I Lung Cancer With Residual Tumor at the Bronchial Resection Margin. *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 1998, 212-216.
135. Spiro, S. G.: Clinical trials in lung cancer: nihilism versus enthusiasm. *Thorax*, 52, 1997, 598-604.
136. Spiro, S. G., Goldstraw, P.: The staging of lung cancer. *Thorax*, 39, 1984, 401-407.
137. Splinter, A. W.: Paclitaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Chemotherapy in Operable (Stage I and II) and Locally Advanced (Stage IIIA-N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology*, 23, 1996, 6, Suppl. 16, 59-61.
138. Staples, C. A., Müller, N. L., Miller, R. R., Evans, K. G., Nelems, B.: Mediastinal Nodes in Bronchogenic Carcinoma: Comparison between CT and Mediastinoscopy. *Radiology*, 167, 1988, 367-372.
139. Stephens, R. J., Girling, D. J., Bleehen, N. M., Moghissi, K., Yosef, H. M., Machin, D.: The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br. J. Cancer*, 74, 1996, 4, 632-639.
140. Stewart, L. A., Pignon, J. P.: Non-Small Cell Collaborative Group.: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br. Med. J.*, 311, 1995, 899-907.
- H I. Straus, G. M. Herodon, I. E. Shermann O. D., Walton Choi, N. C., Rege, V. B., Modeas, C., Green, M. R.: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992, 8, 1237-1244.
142. Sweeney, Ch., Sandler, A.: Treatment of Advanced (Stages III and IV) Non-Small-cell Lung Cancer. *Curr. Probl. Cancer*, 3/4, 1998, 87-131.
143. Špásová, I., Havel, L.: Indukční chemoterapie u nemalo-buněčného plicního karcinomu stadia III. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 57, 1997, 5, 214-217.
144. Špelda, S., Kaplanová, J., Skříčková, J.: Faktory ovlivňující operabilitu nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 57, 1997, 5, 203-206.
145. Šťastný, B., Fanta, J., Šámal, J.: Naše dosavadní zkušenosti s mediastinoskopií - mediastinální biopsií podle Carlense. *Rozhl. Chir.*, 49, 1970, 3, 127-131.
146. Tanaka, F., Yanagihara, K., Ohtake, Y., Fukuse, T., Hitomi, S., Wada, H.: Time trends and survival after surgery for p-stage IIIa, pN2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur. J. of Cardio-Thor. Surg.*, 12, 1997, 372-379.
147. The Canadian Lung Oncology Group.: Investigation of Mediastinal Disease in Patients With Apparently Operable Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 60, 1995, 1382-1389.
148. Valk, P. E., Pounds, T. R., Hopkins, D. M.: Staging lung cancer by metabolic PET imaging. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 14, 1995, A 1060.
149. Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Verschakelen, J., Lenit, T.: Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 12, 1997, 706-712.
150. Van Raemdonck, D. E., Schneider, A., Ginsberg, R. J.: Surgical Treatment for Higher Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 54, 1992, 999-1013.
151. Vansteenkiste, J., De Leyn, P., Deneffe, G., Menten, J., Lerut, T., Demdts, M., The Leuven Lung Cancer Group.: Present status of induction treatment in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a review. *Eur. J. of Cardio thorac. Surg.*, 13, 1998, 1-12.
152. Verschakelen, J. A., De Leyn, P., Bogaert, J., Baert, A. L.: Oncology imaging: nodal spread-intrathoracic nodes. *Eur. Radiol.*, 6, 1996, 251-261.
153. Wahl, R. L., Quint, L. E., Greenough, R. L., Meyer, C. R., White, R. I., Orringer, M. B.: Staging of Mediastinal Non-Small Cell Lung Cancer with FDG PET, CT, and Fusion Images: Preliminary Prospective Evaluation. *Radiology*, 191, 1994, 371-377.
154. Waller, D. Clarke, S., Tsang, G., Rajesh, P.: Is there a role for video-assisted thoracoscopy in the staging of non-small cell lung cancer? *Eur. J. of Cardio-thoracic Surg.*, 12, 1997, 214-217.
155. Wang, K. -P.: Staging of Bronchogenic Carcinoma by Bronchoscopy. *Chest*, 106, 1994, 588-593.
156. Watanabe, Y., Hayashi, Y., Shimizu, J., Oda, M., Iwa, T.: Mediastinal Nodal Involvement and the Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 100, 1991, 422-428.
157. Watanabe, Y., Shimizu, J., Oda, M., Hayashi, Y., Watanabe, S., Tatsuzava, Y., Iwa, T., Suzuki, M., Takashima, T.: Aggressive Surgical Intervention in N2 Non-Small Cell Cancer of the Lung. *Ann. Thorac. Surg.*, 51, 1991, 253-261.
158. Watanabe, Y., Shimizu, J., Oda, M., Hayashi, Y., Watanabe, S., Yazaki, U., Iwa, T.: Results in 104 Patients Undergoing Bronchoplastic Procedures for Bronchial Lesions. *Ann. Thorac. Surg.*, 50, 1990, 607-614.
159. Webb, W. R., Gatsonis, C., Zerhouni, E. A., Heelan, R. T., Glazer, G. M., Francis, I. R., McNeil, B. J.: CT and MR Imaging in Staging Non-Small Cell Bronchogenic Carcinoma: Report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology*, 178, 1991, 705-713.
160. Wozniak, A. J., Crowley, J. J., Balcerzak, S. P., Weiss, G. R., Spiridonidis, C. H., Baker, L. H., Albain, K. S., Kelly, K., Taylor, S. A., Gandara, D. R., Livingston, R. B.: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 7, 2459-2465.
161. Yano, T., Fukuyama, Y., Yokoyama, H., Kuninaka, S., Terazaki, Y., Uehara, cancer after a complete resection with a systemic mediastinal node dissection. *Eur. J. of Cardio-Thor. Surg.*, 14, 1998, 152-155

ÚLOHA INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE PŘI LÉČBĚ KARCINOMŮ HLAVY A KRKU - PŘEHLED

ROLE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMAS IN HEAD AND NECK - REVIEW

SMILEK P., KOSTŘICAR., HLOŽEK J.

KLINIKA OTORINOLARYNGOLOGIE A CHIRURGIE HLAVY A KRKU LÉKAŘSKÉ FAKULTY MASARYKOVY UNIVERZITY
FN U SV. ANNY, BRNO

Souhrn: Prognóza spinocelulárních karcinomů hlavy a krku je nepříznivá, proto je používána multimodální onkologická léčba, včetně neoadjuvantní chemoterapie. Názory na použití této léčebné modalit jsou ovšem velmi kontroverzní. Přestože celková odpověď na chemoindukci bývá udávána přes 80 %, statistické studie připouští pouze snížení výskytu metastáz bez vlivu na celkové přežití a délku remise. Protože se v současné době v klinické praxi k hodnocení výsledků léčby používají metody, které nejsou dostatečně přesné (klinické vyšetření, histologické vyšetření) a nebyl dosud pro tuto lokalitu nalezen specifický nádorový marker, plánujeme zhodnocení účelnosti neoadjuvantní chemoterapie pomocí flow cytometrického vyšetření obsahu DNA. Vyšetření genomu buněčné populace nádoru před zahájením léčby (první histologická verifikace) a po provedené neoadjuvantní chemoterapii (peroperační histologie) je možné uskutečnit v klinické praxi - nezatěžuje nemocného - a umožňuje přesnější posouzení vlivu chemoterapie na buněčnou populaci nádoru.

Klíčová slova: spinocelulární karcinomy hlavy a krku - aneuploidie - neoadjuvantní chemoterapie

Summary: The prognosis of spinocellular carcinomas of Head and Neck is unfavourable, therefore multimodal oncological treatment, including neoadjuvant chemotherapy, has been applied. However, opinions on the application of this therapeutical modality have been rather controversial. Although the general response to chemoinduction is often reported to be over 80%, statistical studies indicate only decreased incidence of metastases without any effects on the total survival and length of remission. Due to the fact that the present clinical practice has been using methods that are insufficiently accurate for assessing the therapeutical results (clinical examination, histological investigation) and a specific tumour marker for this locality has not been found so far, we intend to evaluate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy by means of flow cytometric examination of the contents of DNA. Examination of DNA content of the cell population in the tumour before starting treatment (the first histological verification) and after performing neoadjuvant chemotherapy (per-operative histology) can be realised in clinical practice without loading a patient. This enables more accurate assessment of the effects of chemotherapy on the cell population in a tumour.

Key-words: spinocellular carcinomas of head and neck - aneuploidy - neoadjuvant chemotherapy.

Úvod

Závažnost spinocelulárních karcinomů hlavy a krku (dále jen SCCHN) je dána jejich lokalizací ve funkčně exponované krajině. Podle údajů Národního onkologického registru dochází během poslední dekády u mužů v České republice ke statisticky významnému ($P < 0,05$) vzestupu incidence spinocelulárního karcinomu faryngu a vchodové části hrtanu. Podle našich zkušeností přichází s pokročilým onemocněním (3. a 4. stadium) až 82 % nemocných. Navzdory agresivní chirurgické léčbě a pooperační radioterapii se udává 5ti lete přežití u operabilních forem SCCHN do 40 %. K lokoregionálním recidivám dochází až v 66 % a většina recidiv se objevuje do 2 let od začátku léčby (5, 17). Sekundární malignity v aerodigestivním traktu se mohou vyskytnout až ve 40 % u nemocných léčených pro první karcinom, kteří nepřestali kouřit (1). Za standardní kurativní léčbu SCCHN je považována chirurgická léčba a aktinoterapie - samostatně, nebo v kombinaci (1, 33, 44). Dosavadní nepříznivé výsledky při standardní léčbě pokročilejších stadií SCCHN vedou řadu onkologů (1, 2, 6, 12, 13, 27, 28, 38, 40, 47) k uplatnění chemoterapie v kombinovaném léčebném režimu. Není dosud jasné, zda je vhodné podání neoadjuvantní, adjuvantní nebo konkomitantní a zda vůbec přináší slibované výsledky.

Neoadjuvantní chemoterapie

Při podání chemoterapie jsou sledovány hlavně tyto cíle - prodloužit přežití, snížit morbiditu standardní léčby a minimali-

zovat potřebu radikální resekce (chránit orgány). Výhody neoadjuvantní chemoterapie (dále jen NCH) jsou spatřovány v možnosti lepšího průniku chemoterapeutika doposud léčbou neporušeným cévním zásobením, lepším využití místní léčby po zmenšení nádoru (možnost alespoň částečného šetření funkčně důležitých orgánů) a v lepší toleranci vyšších dávek chemoterapie u dosud neléčených nemocných. K výhodám též patří i to, že poměrně snadno zjistíme citlivost nádorů ke zvolené chemoterapii (30). Mezi nevýhody patří odklad místní chirurgické léčby, možnost zkřížené resistance chemoterapie vůči následné aktinoterapii a nežádoucí morbidita a mortalita - je udáváno průměrné riziko 4% mortality (44). Mimořádně příznivá odpověď na neoadjuvantní léčbu může také vést operátora k nesprávnému rozhodnutí o nepřiměřeně omezeném rozsahu operace a nemocný je pak ohrožen recidivou nádoru. Někteří nemocní rovněž po zlepšení stavu odmítají další onkologickou léčbu. Zpočátku byla v oblasti hlavy a krku užívána tato cytostatika: metotrexát, bleomycin, alkaloidy z Vinca rosea, 5-fluorouracil, v dalším období začala být používána cisplatina. Slibné výsledky se zdají být při použití taxanů, dále se zkoušejí: karboplatina, hydroxyurea, ifosfamid, mitomycin C aj. Klinické studie prokázaly vyšší účinnost kombinací oproti monochemoterapii (36). Standard, se kterým je porovnává ostatní chemoterapie v oblasti hlavy a krku - cisplatina + 5-fluorouracil v kontinuální infúzi, zavedl a publikoval M. Al-Sarraf v roce 1986 (23). Příklady kombinací cytostatik při neoadjuvantní chemoterapii u karcinomů hlavy a krku jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Tabulka č. 1-

Příklady používané neoadjuvantní chemoterapie u SCCHN a léčebná odpověď. (OR = celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, CDDP = cisplatina, 5-FU = 5-fluorouracil, Bleo = bleomycin MTX = metotrexát)

Autoři, rok	Typ neoadjuvantní chemoterapie	Počet pacientů	OR %	CR %
De Andrés (1995)	CDDP, 5-FU	95	92	27
Bonietal. (1996)	CDDP, 5-FU	30	60	27
Gregg et al. (1992)	CDDP, 5-FU	50	80	14
Mazeron et al. (1992)	Bleo, CDDP, 5-FU, MTX	55	49	7
González-Larriba (1997)	CDDP, 5-FU	34	73, 5	20, 6
González-Larriba (1997)	CDDP, UFT	33	78, 8	18, 2
Fonseca(1997)	CDDP, 5-FU, leukovorin	42	94	39
Grau(1996)	CDDP, Bleo	48	85, 4	18, 7

Profil nádorové DNA

V současné době se v klinické praxi ke zhodnocení výsledků léčby a k určení prognózy používají metody, které nejsou dostatečně přesné. Kearsley a spol. (29) poukazuje na to, že obvykle používaná histologická kritéria (mitotická aktivita, stupeň keratinizace aj.) mají malou, nebo vůbec žádnou předpovědní hodnotu. Běžně se v klinické praxi (35) hodnotí účinnost neoadjuvantní chemoterapie pomocí makroskopického vzhledu a CT vyšetření. Nebyl dosud nalezen specifický nádorový marker pro karcinomy hlavy a krku (15, 29, 37). Hodnocení T N M systému je značně subjektivní. Na rozdíl od toho obsah DNA u SCCHN je často abnormální a zdá se být jedním z nejspolehlivějších ukazatelů odpovědi na chemoterapii, relaps a přežití (4, 18, 21, 26). Nemocní s diploidními tumory hlavy a krku mají delší remise a celkové přežití, než nemocní s tumory aneuploidními a vysokým procentem buněk v S-fázi (26, 52). Řada zpráv uvádí korelaci mezi aneuploidii a biologickým chováním nádorů různých lokalit, např. mammy (54). Yip (52) uvádí, že nemocní s nazofaryngeálním karcinomem s vysokým procentem buněk v S-fázi a s aneuploidními tumory měli horší 12leté přežití než nemocní s nízkým procentem buněk v S-fázi a diploidními tumory. Jako nejvhodnější způsob určení prognózy nádorů Waldeyerova okruhu se zdá být kombinace T N M klasifikace, určení DNA profilu nádorových buněk a velikosti léčebné odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii. U prognosticky nepříznivých nádorů by mělo být použito agresivnější léčby - větší chirurgická radikalita, konkomitantní chemoradioterapie, hyperfrakcionální režim aj. (52).

Diskuse

K základním diskutovaným problémům při podání N C H patří otázka, zda podání této léčby umožní šetření orgánů (bez zhoršení přežití) a zda má N C H vliv na délku přežití. Při hodnocení N C H je vhodné uvažovat zvláště o nádorech, které jsou operabilní a nádorech inoperabilních. U inoperabilních nádorů N C H s následným ozářením zcela jednoznačně prodlužuje přežití a zvyšuje kvalitu života. U pokročilých operabilních karcinomů hlavy a krku většina studií (2, 6, 8, 10, 12, 32, 35) vliv na délku přežití odmítá a kvalita život je spíše vlivem nežádoucí toxicity zhoršena. Ojedinelou zprávou o pozitivním vlivu N C H na prodloužení přežití u operabilních forem karcinomu piriformního sinu podává Grau (24). V několika randomizovaných studiích bylo prokázáno, že N C H snižuje frekvenci vzdáleného metastatického rozsevu (1, 6, 25, 33, 44, 45). Léčebná odpověď na chemoindukci je větší, než při pozdějším užití stejné kombinace cytostatik (2). Celková odpověď (kompletní + parciální remise) po chemoindukci je udávána od 37% do 92% (12, 26, 35, 50). Navzdory této vyso-

ké léčebné odpovědi N C H má zanedbatelný vliv na délku přežití bez recidiv a na celkovou délku přežití. Tento rozpor nebyl dosud uspokojivě vysvětlen. Jedno možné vysvětlení uvádí Adelstein (1) - považuje (na základě 23 randomizovaných studií) N C H za „sub-optimální“ léčbu. Má jen malý význam použít tuto „sub-optimální“ léčbu jako první léčebnou metodu, zvláště když tato léčba způsobí několikaměsíční odklad definitivní léčby. Dalším důvodem je skutečnost, že byl statisticky prokázán pouze vliv N C H na snížení výskytu vzdálených metastáz. Klinická hodnota snížení výskytu vzdálených metastáz je jenom omezená, protože nejvíce úmrtí má příčinu v místní recidivě, rozvoji druhotných malignit a v přidružených nenádorových chorobách. Dalším možným vysvětlením může být chemoterapií akcelerovaná repopulace zbylých nádorových buněk (40). Rosenthal a kol. (44) uvádí, že i jediný cyklus N C H může změnit kinetiku nádorového růstu. Akcelerovaná repopulace klonogenů se může objevit přibližně za 2-4 týdny od zahájení chemoterapie. Ačkoliv nádor po N C H může být menší, může mít stejný, nebo dokonce větší biologický potenciál k růstu, než měl původní nádor. Aby byla N C H výhodná, museli bychom mít daleko účinnější chemoterapeutikum, které by zlikvidovalo větší množství nádorových buněk. Další možností je kombinace s hyperfrakcionovanou radioterapií a dále biologická látka umožňující oddálení repopulace nádoru. Zastánci N C H uvádějí, že tato léčba může přispět k lepší kvalitě života zachování postiženého orgánu či menším rozsahem operačního výkonu (30). Zůstává nevyřešeno, zda nádor inoperabilní se díky N C H může stát operabilním, v současnosti nejsou k dispozici data, která by podporovala redukcí dávky záření nebo intenzitou chirurgické léčby díky podání N C H (33). Je dosaženo zlepšení lokoregionální kontroly nad nádorem, operujeme-li v menších než původních hranicích nádoru? Je známa (44) studie 332 nemocných ve III. a IV. stadiu karcinomu hrtanu, u nichž byly podány 2 cykly N C H. Jestliže nedošlo k redukci tumoru o více jak 50 %, chemoterapie byla zastavena a nemocný byl operován s následným ozářením. V opačném případě byl podán ještě 3. cyklus chemoterapie a následně byl nemocný ozářen. Hrtan se podařilo zachovat v 64 %, aniž by došlo ke zhoršení přežití ve srovnání s kontrolní skupinou. Jednoznačně není ovšem možné na základě této studie rozhodnout benefit N C H, poněvadž nebyla postavena kontrolní skupina se samostatnou aktinoterapií.

Co se týče nových chemoterapeutik, někteří autoři (13, 23) uvádí pro neoadjuvantní léčbu u pokročilých stadií rakoviny hlavy a krku kombinaci Cisplatinu s UFT (kombinace Tegafuru s uracilem v poměru 1: 4) jako stejně účinnou ve srovnání s Cisplatinou a 5-FU. Výhodou použití UFT bylo snížení toxicity (flebitis) a nebyla nutná hospitalizace - což vedlo ke snížení nákladů na léčbu a zlepšení kvality života nemocných. Slibnou se jeví kombinace taxanů s platinovými deriváty. Taxol v kombinacích je podáván jednak jako neoadjuvantní chemoterapie, jednak konkomitantně s ozářením a také se zkouší jeho podání u léčby recidiv a lokální pokročilých inkurabilních nádorů (7, 17, 20, 27, 46, 48).

O výhodách konkomitantního podání chemoterapie (zvl. platinových derivátů) a radioterapie referuje řada autorů (5, 31, 43), např. konkomitantně aplikovaná Cisplatinu a radioterapie může vést ke kompletní remisi až v 89% případů s možným zvýšením 5letého přežití (31). Na druhou stranu se uvádí, že při kombinaci záření a alkylačních cytostatik se výrazně zvyšuje riziko vzniku druhotných malignit (30). Robbins a kol. (42) uvádí alternativní léčebný protokol u pokročilých nádorů faryngu a laryngu s důrazem na minimální možnou radikalitu. V intraarteriální infuzi podává cisplatinu jednou týdně (celkem 4x), současně s thiosulfátem sodným k zábraně systémového účinku cytostatika a současně konvenční telerradioterapii (35x 2 Gy). Dvouletý interval přežití byl 64%, ve studii bylo zahrnuto 42 pacientů, z toho 1 v 2., 15 v 3. a 26 ve 4. stadiu T N M klasifikace.

Závěr

Mnoho pacientů a lékařů má pocit, že nelze ospravedlnit další zvyšování morbidity přidáním NCH. Jiní jsou toho názoru, že je lépe poskytnout nemocnému podáním NCH co největší šanci k vyléčení. Vzhledem k tomu, že většina studií zůstává u hodnocení neoadjuvantní chemoterapie na klinické nebo histologické úrovni, bylo by vhodné zhod-

notit vliv této léčby na úrovni genomu, a z toho usoudit na vhodnost použití neoadjuvantní chemoterapie u SCCHN. Zjištění stability genomu po neoadjuvantní chemoterapii a stanovení proliferace apoptotického indexu je námětem naší další studie.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. 4641-3.

Literatura:

1. Adelstein A. J., Tan E., Lavertu P.: Treatment of head and neck cancer: the role of chemotherapy. *Oncology/Hematology* 24, 1996, 97-116.
2. Aisner J., Cortéz-Funes H.: Paclitaxel in Head and Neck and Other Cancers: Future Prospects. *Seminars in Oncology*, 1997, 24, S2-113-115.
3. Aisner J., Hiponia D., Conley B., Jacobs M., Gray W., Belani Ch. P.: Combined Modalities in the Treatment of Head and Neck Cancers. *Seminars in Oncology*, 1995, 22, 28-34.
4. Akervall J. A., Jin J., Wenneberg J. P., Zatterstrom U. K., Kjellén E., Mertens F., Willén R., Mandahl N., Heim S., Mitelman F.: Chromosomal Abnormalities Involving 11 q 13 Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer*, 1995, 76, 853 - 859.
5. Al Sarraf M., Pajak T. F., Byhardt R. W., Beitler J. J., Salter M. M., Cooper J. S.: Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37, 777-82.
6. Athanasiadis I., Vokes E. E.: Expanding Role of Chemotherapy for Head Squamous Cell Carcinoma. *Advances in Oncology* 1995, 11, 22 - 29.
7. Becker A., Buchele T., Sandner A., Weigel C., Schöber C., Schmol H.: Phase I-II Study of Simultaneous Radiotherapy and Paclitaxel (Taxol) in a Twice a Week (TTW) Schedule for Recurrent Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Eur J Cancer*, 1997, 33 (supl 8), 193.
8. Bensmaine M., Guillot T., Bernal E. T., Janot F., Sigal R., Domenge Ch., Wibault P., Armand J., Cvitkovic E.: Neoadjuvant Chemotherapy with Cisplatin-Vindesine-5-Fluorouracil and Folinic Acid for Locally Advanced Head and Neck Carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1996, 19, 356-362.
9. Boni C., Moretti G., Savoldi L., Armaroli L., Barbieri W., Bisagni G., Caroggio A., Iotti C., Pedroni C., Manenti A. L., Rondini E., Sassi M., Zadro A.: Neoadjuvant Chemotherapy with continuous infusion of cisplatin and Fluorouracil in stage II-IV MO Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Tumori*, 1996, 82, 567-572.
10. Bourhis J., Wilson G., Wibault P., Janot F., Bosq J., Armand J. P., Luboinski B., Malaise E. P., Eschwege F.: Rapid Tumor Cell Proliferation After Induction Chemotherapy in Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope*, April 1994, 104, 468-472.
11. Bristow R. G. a kol.: The p53 gene as a modifier of intrinsic radiosensitivity: implications for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 1996, 40, 197-223.
12. Calais G., Reynaud-Bougonoux A., Garand G., Beutter P., Le Floch O.: Oropharyngeal carcinoma: irradiation alone versus induction chemotherapy plus irradiation - 5 year results. *The British Journal of Radiology*, 1990, 63, 340-345.
13. Colevas A. D.: Future directions in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: the role of UFT. *Oncology (Huntingt)*, 1997 Sep, 11: 9 Suppl 10, 86-9.
14. De Andres L., Brunet J., López-Pousa A., Burgués J., Vega M., Tabernero J. M., Mesia R., Lopez J. J.: Randomized Trial of Neoadjuvant Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Fluorouracil in Patients With Stage IV-MO Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1995, 13, 1493-1500.
15. Doweck I., Barak M., Greenberg E., Uri N., Kellner J., Lurie M., Greuner N.: Cyfra 21 -1. A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol head neck surg*. 1995, 121, 177 -181.
16. Dreyfus A. I., Clark J. R.: Analysis of Prognostic Factors in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1991, 5, 701-711.
17. Dunphy F. R., Boyd J. H., Kim H. J., Dunphy Ch., Harrison B. R., Dunleavy T. L., Rodriguez J. J., McDonough E. M., Minster J. R., Hilton J. G.: A Phase I Report of Paclitaxel Dose Escalation Combined With a Fixed Dose of Carboplatin in the Treatment of head and Neck Carcinoma. *Cancer* 1997, 79, 2016-2023.
18. El-Naggar A. K., Hurr K., Tu Z. n. Teague K., Raymond K. A., Ayala A. G., Murray J.: DNA and RNA Content Analysis by Flow Cytometry in the Pathobiologic Assessment of Bone Tumors. *Cytometry* 1995, 19, 256-262.
19. Fonseca E., Cruz J. J., Rodriguez C. A., Gómez-Bernal A., Martin G., Sanchez P., Mutioz A., Pardo J. L.: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without leucovorin, in locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*, 1997, 8, 713-715.
20. Forastiere A. A., Leong T., Murphy B., Rowinsky E., DeConti R., Karp D., Adams G.: A Phase III Trial of HighDose Paclitaxel+Cisplatin in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC): An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997, 16, 384.
21. Franzen G., Nordgard S., Boysen M., Larsen P. L., Halvorsen T. B., Clausen O. P. F.: DNA content in adenoid cystic carcinomas. *Head & Neck* 1995, 17, 49-55.
22. Franzén G.: Prognostic and therapeutic indications of DNA content in Squamous cell carcinomas of the upper respiratory- digestive tract, Bergen 1989.
23. González-Larriba J. L., Carbonero I. G., Valera J. S., Segura P. P., Diaz-Rubio E.: Neoadjuvant Therapy With Cisplatin/Fluorouracil vs Cisplatin/UFT in Locally Advanced Squamous Cell Head and Neck Cancer. *Oncology (Huntingt)*, 1997 Sep, 11: 9 Suppl 10, 90-97.
24. Grau J. J., Cuchi A., Estapé J., Arias C., Mane J. M., Firvida J. L., Moreno F., Traser J.: Survival after chemotherapy with cisplatin and infusion of bleomycin prior to local-regional treatment in pyriform sinus cancer. *Tumori*, 1996, 82, 221-224.
25. Grau J. J., Cuchi A., Estapé J., Arias C., Mailé J. M., Firvida J. L., Moreno F., Traser J.: Survival after chemotherapy with Cisplatin and infusion of Bleomycin prior to local-regional treatment in Pyriform Sinus Cancer. *Tumori*, 1996, 82, 221-224.
26. Gregg C. M., Beals T. E., McClatchy K. M., Fisher S. G., Wolf G. T.: DNA content and tumor response to induction chemotherapy in patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 108, 731-7.
27. Hainsworth J. D., Peacock N. W., Thomas M., Erland J. B., Hopkins L. G., Greco F. A.: Paclitaxel, Carboplatin and Prolonged Infusion 5-FU in the Treatment of Advanced Squamous Cancer: A Phase II Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997, 16, 401.
28. Hajtman A., Neuschlová E., Hajtmanová E.: Zhubné nádory orofaryngu. *Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases)*. 1994, 1, 5-9.
29. Kearsley, J. H. and Thomas, S.: Prognostic markers in cancers of the head and neck region. *Anti-Cancer Drugs* 1993, 4, 419 - 429.
30. Kleiner Pavel: Protinádorová chemoterapie, Galén 1996, 614 s.
31. Kocák I., Tesařík Z.: 20. mezinárodní kongres chemoterapie Sydney, Austrálie, 1997. *Klinická onkologie* 1997, 10, 160.
32. Laramore, G. E., Scott C. B., Al-Sarraf M., Haselow R. E., Ervin T. J., Wheeler R., Jacobs J. R., Schuller D. E., Gahbauer R. A., Schwade J. G., Campbell B. H.: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinoma of the head and neck: Report on intergroup study 0034. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1992, 23, 705-713.
33. Leemans Ch. R., Chiesa F., Tradati N., Snow G. B.: Messages from completed randomized trials in head and neck cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 1997, 23, 469-476.
34. Lowe V. J., Dunphy F. R., Varvares M., Kim H., Wittry M., Dunphy Ch. H., Dunleavy T., McDonough E., Minster J., Fletcher J. W., Boyd J. H.: Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced Head and Neck Cancer using (F-18)Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Head Neck*, 1997, 19, 666-674.
35. Mazerou J. J., Martin M., Brun B., Grimard L., Lelièvre G., Vergnes L., Haddad E., Feuillade F., Piedbois P., Strunski W., Peynégre R., Pierquin B., Bourgeois J. P.: Induction chemotherapy in Head and Neck cancer: results of a phase III trial, HEAD&NECK 1992, 14, 85-91.
36. Mechl Z., Vorlíček J., Némec J.: Historie protinádorové chemoterapie. *Klinická onkologie*, 11, 1998, 173-182.
37. Molina R., Torres M. D., Moragas M., Perez-Villa J., Filella X., Jo J., Farms B., Giménez N., Traser J., Ballesta A. M.: Prognostic Significance of SCC Antigen in the Serum of Patients with Head and Neck Cancer. *Tumor Biol* 1996, 17, 81-89.
38. Podléšák T., Veselý J., Průcha I., Jirásek M.: Diagnostika a léčba pokročilých nádorů kraniuj patové mandle. *Cs. Otorinolaryng. Foniatr.*, 1992, 41, 332-335.
39. Koruban D., Mračna J., Nagy V.: Neoadjuvantná chemoterapia pri karcinóme dutiny ústnej. *Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases)*, 1992, 1, 15-21.
40. Poulsen M., Aldren Ch., Tripcony L., Walker G.: Is Surgery Necessary in Stage III and Stage IV Cancer of the Head and Neck That Responds to Induction Chemotherapy? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 122, 467-471.
41. Riva C., Lavieille J. -P., Reyt E., Brambilla E., Lunardi J., Brambilla C.: Differential c-myc, c-jun, c-ryf and p53 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the head and Neck: Implication in Drug and Radioresistance. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 1995, 31B, 384-391.
42. Robbins K. T., Fontanesi J., Wong F. S. H., Vicario E., Seagren S., Kumar P., Weisman R., Pellitteri P., Thomas J. R., Flick P., Palmer R., Weir A., Kerber Ch., Muny T., Ferguson R., Los G., Orloff L., Howell S. B.: A Novel Organ Preservation Protocol for Advanced Carcinoma of the larynx and Pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996, 122, 853-857.
43. Robbins K. T., Fontanesi J., Wong F. S., Vicario D., Seagren S., Kumar P., Weisman R., Pellitteri P., Thomas J. R., Flick P., Palmer R., Weir A. R., Kerber C., Murry T., Ferguson R., Los G., Orloff L., Howell S. B.: A novel organ preservation protocol for advanced carcinoma of the larynx and pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg (UNITED STATES)* 1996, 122, 853-7.
44. Rosenthal D. I., Pistenmaa D. A., Glatstein E.: A review of neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer: partially shrunken tumors may be both leaner and meaner. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 28, 315-320.
45. Shah J. P.: Chemotherapy in Head and Neck Cancer: An Unfulfilled Promise and a Continued Challenge. *Journal of Surgical Oncology*, 1994, 55, 69-70.
46. Sivasailam S., Aisner J., Castellanos P., Gray W., Hernandez I., Jacobs M., Kearns C., Ord R., Rosen D., Sawyer R., Suntharalingam M., Egorin M., Conley B.: Pilot Trial of Weekly Carboplatin and paclitaxel combined With Radiation Therapy in patients With Unresectable head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997, 16, 391.
47. Steiner W., Stenglein C., Fietkau R., Sauerbrei W.: Therapie des Hypopharynxkarzinoms. *HNO*, 1994, 42, 147-156.
48. Tishler R. B., Busse P. M., Norris C. M., Rossi R., Poulin M., Thornhill L., Costello R., Peters E. S., Colevas A. D., Posner M. R.: Concomitant Paclitaxel and Once-Daily Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, 16, 386.
49. Tsukuda M., Mochamatsu I., Kokatsu T., Furukawa S., Yuyama S., Enomoto H., Kubota A.: Induction Chemotherapy in Advanced Head and Neck Cancer. *Auris. Nasus. Larynx (Tokyo)* 1994, 21, 186-192.
50. Vila C. N., Martinez-Alegria J., Machado M. S.: Preoperative Chemotherapy in Head and Neck Cancer. *J. max. -vac. Surg.*, 1986, 14, 171-176.
51. Vokes E. E., Weichselbaum R. R., Lippman S. M., Hong W. K.: Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 1993, 328, 184-194.
52. Yip T. C., Lau W. H., Chan J. K. C., Ngan R. K. C., Poon Y. F., Lung C. W., Lo T. Y., Ho J. H. C.: Prognostic Significance of DNA Flow Cytometric Analysis in Patients with nasopharyngeal Carcinoma. 1998, 83, 2284-92.
53. Zambogou N. et al.: Carboplatin and Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer: Six Years' Experience. *Seminars in Oncology*, 1994, 21, 45-53.
54. Záloudík J., Janáková L., Macková D., Pačový Z., Chrenko V., Rejthar A., Vagunda V., Bursa J.: Monitorování spontánní a léčbou indukované klonální evoluce karcinomu prsu DNA flow cytometrií, *Klinická onkologie*, 1996, 3, 79-86.

původní práce

VÝSKYT A VÝVOJ ZHUBNÝCH NÁDOROV PLŮC NA SLOVENSKU, 1968-1992 OCCURRENCE AND DEVELOPMENT OF LUNG CANCER IN SLOVAKIA, 1968-1992

PLESKO, I.^{1,2}, SEVERI, G.³, OBŠITNÍKOVÁ A.¹, BOYLE, P.³

¹NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ REGISTER SR, NARODNÝ ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRATISLAVA, SLOVENSKO

²ODD. EPIDEMIOLOGIE NÁDOROV, ÚSTAV EXPERIMENTÁLNEJ ONKOLOGIE SAV, BRATISLAVA, SLOVENSKO

³ODD. EPIDEMIOLOGIE A BIOŠTATISTIKY, EURÓPSKY ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, MILANO, TALIANSKO

Súhrn: *Východiská:* V priebehu posledných desaťročí došlo k poklesu incidencie a mortality zhubných nádorov pľúc vo viacerých oblastiach západnej Európy a Severnej Ameriky. Zároveň sa menia dlhodobé trendy a geografická distribúcia morfológických typov pľúcnych karcinómov. Tieto zmeny sa pripisujú poklesu fajčenia a zníženiu dechtu v cigaretovom dyme. *Metódy:* Štúdium vývoja celkových a vekovo ohraničených standardizovaných hodnôt incidencie a mortality i hlavných morfológických typov karcinómov pľúc s použitím údajov z Národného onkologického registra SR za roky 1968-1992. *Výsledky:* Prudký rast standardizovaných hodnôt incidencie a mortality zhubných nádorov pľúc u mužov dosiahol vrchol pred rokom 1990 a javí mierny pokles, kým u žien zostali oba ukazovatele na nízkej úrovni s pomalým stúpaním. Z celkového počtu 22.923 mikroskopicky potvrdených ochorení u mužov prevažovali skvamocelulárne so 62.9% a malobunkové karcinómy s 20.6%. U žien v súbore 2.476 prípadov stúpali paralelne adenokarcinómy a skvamocelulárne karcinómy s podielom 37.4 a 36.6%. *Záver:* Vývoj uvedených ukazovateľov naznačuje, že k poklesu pľúcnych karcinómov u mužov na Slovensku dochádza s asi dvadsaťročným oneskorením v porovnaní s vyspelými krajinami Európy a sveta. Vysoký podiel skvamocelulárnych karcinómov u mužov a žien je dôsledkom neskorého zavedenia cigariet s filtrom a pomalého poklesu fajčenia u nás.

Kľúčové slová: Časové trendy, mortalita a incidencia, pľúčne karcinómy, morfológické typy, onkologický register, Slovensko.

Summary: *Background:* A decrease in incidence and mortality from lung cancer and shifts in temporal trends and geographic distribution of histologic types has been observed in countries of Western Europe and Northern America during recent decades. These changes could be attributed to a decrease in smoking and introduction of filter cigarettes. *Methods:* We analysed of temporal trends of age-adjusted overall and truncated incidence and mortality rates and of incidence of main histologic types of lung carcinomas in the years 1968-1992 using data from National cancer registry of Slovakia. *Results:* After dramatic initial increase of age-adjusted mortality and incidence rates of lung cancer in Slovakia in males before 1990, a tendency to peaking and decline could be observed. The corresponding rates in females increased slowly and remained low. Overall, of 22923 microscopically confirmed cases in males, squamous and small cell carcinomas prevailed which accounted for 62.9 and 20.6%. In females (2476 cases), a parallel increase of adenocarcinomas accounting for 37.4% and squamous cell carcinomas with 36.6% has been shown. *Conclusions:* The relatively high rates and important delay in decrease of lung cancer incidence and mortality rates in males and dominant position of squamous cell carcinomas in both sexes in Slovakia could be attributed to the slow decrease of smoking and late introduction of filter cigarettes in this country.

Key words: Lung cancer, time trends, mortality and incidence, histologic types, tumor registry, Slovakia

Úvod

Zhubné nádory pľúc patrili v prvej polovici tohto storočia medzi pomerne vzácne lokalizácie. Do pozornosti sa dostávajú až po roku 1940, kedy sa zaznamenali ich prudký rast vo vyspelých priemyselných krajinách Európy a USA (3, 5). V roku 1980 sa dostali v globálnom merítku na druhé miesto spomedzi celkového počtu ochorení na zhubné nádory a okolo roku 1985 na prvé počtom 900. 000 nových prípadov ročne, z toho 670. 000 u mužov (12). Prvé miesto zaujali aj v celkovej mortalite a to 600. 000 úmrtiami u mužov a 185. 000 u žien (15), pričom v posledných rokoch výrazne narastajú i v rozvojových krajinách (13). V niektorých krajinách západnej Európy a v USA boli zaznamenané i výrazné zmeny trendov a podielov jednotlivých morfológických typov pľúcnych karcinómov (4, 6, 23).

Na Slovensku i v celom bývalom Československu boli zhubné nádory pľúc v predvojnových rokoch pomerne zriedkavým ochorením a aj vzácnou príčinou smrti (17). Ich prudký rast v povojnových rokoch však viedol k postupne narastajúcej nadúmrtnosti mužov na všetky zhubné nádory po dlhodobej prevahe týchto úmrtí u žien (16). Zmeny, ktoré sme zaznamenali vo vývoji zhubných nádorov pľúc u nás v posledných rokoch

i existencia kvalitných, detailných a relatívne dlhodobých údajov v Národnom onkologickom registri SR (NOR-SR) nám umožnili analyzovať nielen vývoj ich celkovej incidencie a mortality, ale aj vývoj incidencie na úrovni hlavných morfológických typov.

Materiál a metódy

Údaje o počtoch a morfológických typoch ochorení v študovanom období 1968-1992 sme získali z databázy NOR SR. Všetky mikroskopicky potvrdené zhubné nádory i systémové onkologické ochorenia boli od roku 1976 kódované nielen topografickými kódmi 9. revízie Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-9), ale paralelne i topografickými a morfológickými kódmi Medzinárodnej klasifikácie chorôb pre onkologiu (MKCH-O) (7). Špatne bola táto klasifikácia použitá i pre kódovanie všetkých onkologických ochorení zaregistrovaných na Slovensku od roku 1968 (19). Pre obdobie rokov 1968-1989 sme vychádzali z údajov o mortalite na zhubné nádory pľúc upravených v registri, pre ďalšie roky sme použili údaje z oficiálnej štatistiky mortality a príčin smrti zo Štatistického úradu SR. Z toho istého zdroja sme získali i údaje o veľkosti a vekovej štruktúre populácie Slovenska za študované obdobie (22).

Hrubé hodnoty incidencie a mortality (priemery za trojročné obdobie) sme štandardizovali priamou metódou na tzv. svetovú populáciu podľa Segiho (2). Okrem celkových hodnôt sme vypočítali aj štandardizované, vekovo ohraničené hodnoty pre vekovú skupinu 35-64 ročných, tzv. truncated rates, ktoré sú bežne používané pri prezentovaní vývoju a a medzinárodnom porovnávaní v deskriptívnej epidemiológii nádorov (1). Bežným spôsobom sme postupovali aj pri stanovení špecifickej incidencie a mortality podľa veku v priemere za celé sledované obdobie. Pre znázornenie medzinárodného postavenia zhubných nádorov pľúc na Slovensku sme použili údaje o incidencii uvedené v poslednom zväzku periodickej publikácie, pokrývajúcej roky 1988-1992 (14), spolu s korešpondujúcimi údajmi o mortalite (11). Považujeme za potrebné zdôrazniť, že údaje o incidencii pochádzajú u väčšiny krajín z niekoľkých regionálnych registrov, ktoré nepokrývajú populáciu celej krajiny. V týchto prípadoch uvádzame najnižšie a najvyššie hodnoty v danej krajine. Údaje o mortalite sa týkajú celého obyvateľstva korešpondujúcich krajín.

Pri štúdiu vývoja a incidencie na úrovni morfológických typov sme sa v súhlase s postupom iných autorov zamerali na štyri hlavné morfológické typy pľúcnych karcinómov a to skvamocelulárne karcinómy, adenokarcinómy, malobunkové a veľkobunkové karcinómy (4, 21). Podobné ako pri prezentovaní celkovej incidencie a mortality sme i tieto hodnoty štandardizovali na svetovú populáciu. Pripravili sme i vekovo-špecifické krivky incidencie uvedených morfológických typov pľúcnych karcinómov v priemere za posledných päť rokov. Pre lepší prehľad prezentujeme počty a percentuálne zastúpenie uvedených i ďalších morfológických typov zhubných nádorov pľúc na Slovensku za celé študované obdobie.

Výsledky

Na obr. č. 1 znázorňujeme vývoj celkových a vekovo ohraničených (veková skupina 35-64 ročných) štandardizovaných hodnôt incidencie a mortality zhubných nádorov pľúc u mužov. Obe hodnoty prudko stúpali z počiatočných 45. 2 resp. 33. 3/100. 000 až na 80. 7 resp. 72. 5 približne v polovici osemdesiatych rokov a po tomto čase dochádza k ich stabilizácii až miernemu poklesu. Pozoruhodný je pomerne veľký rozdiel medzi celkovými a vekovo ohraničenými hodnotami oboch ukazovateľov, ktorý sa v priebehu daného obdobia zvyšoval. Identické údaje pre ženy uvádzame na obr. č. 2. Hodnoty inci-

Tabuľka č. 1: Prehľad štandardizovaných hodnôt incidencie a mortality zhubných nádorov pľúc u mužov a žien vo vybraných krajinách Európy okolo roku 1990

Krajina	Muži		Ženy	
	Incidencia	Mortalita	Incidencia	Mortalita
Poľsko	67, 4-95, 5	70, 4	7, 0-19, 5	9, 7
Škótsko	79, 8	71, 1	33, 7	28, 6
Taliansko	39, 0-85, 7	57, 6	5, 0-14, 9	7, 5
Slovensko	79, 1	69, 3	8, 7	7, 1
Česká republika	77, 8	76, 5	10, 1	9, 7
Estónsko	75, 7	70, 0	8, 3	7, 8
Holandsko	73, 0	69, 4	13, 0	10, 6
Nemecko	56, 2-70, 9	48, 6	7, 6-10, 3	7, 9
Slovinsko	65, 6	59, 6	9, 1	8, 2
Francúzsko	39, 7-67, 4	47, 0	3, 2-7, 2	5, 2
Anglicko	62, 4	56, 2	22, 8	20, 4
Švajčiarsko	47, 4-61, 4	44, 6	8, 4-14, 3	7, 5
Španielsko	34, 1-63, 5	46, 2	2, 7-4, 3	3, 6
Fínsko	54, 3	47, 7	8, 2	6, 8
Švédsko	23, 9	23, 6	10, 9	10, 3

dencie a mortality sa pohybovali na nižších hladinách, od 5. 5 po 8. 2 pri incidencii a od 4. 1 do 6. 9/100. 000 pri mortalite pričom však javili mierny ale sústavný vzostup, ako aj značné rozdiely medzi celkovými hodnotami a hodnotami ohraničenými na vekovú skupinu 35-64 ročných žien. Vekovo špecifická incidencia a mortalita, znázornená na obr. č. 3, začína u mužov dramaticky stúpať od vekovej skupiny 40-44 ročných s vrcholom medzi 70- a 80-tym rokom života. U žien je vzostup oboch hodnôt pomalší a kulminuje v najvyšších vekových skupinách. Porovnanie celkovej incidencie a mortality zhubných nádorov pľúc na Slovensku s hodnotami z iných európskych krajín uvádzame v tab. č. 1.

Vývoj incidencie hlavných morfológických typov nádorov pľúc u mužov uvádzame na obr. č. 4. Prudký vzostup zaznamenali v priebehu uvedených rokov hlavne skvamocelulárne karcinómy, kým iné typy stúpali na nižších hladinách. V súhlase s vývojom celkovej incidencie i hlavné morfológické typy vrcholili asi v polovici osemdesiatych rokov a neskôr postupne klesajú. U žien, ako to vidieť na obr. č. 5, pomerne prudko a paralelne stúpali skvamocelulárne karcinómy a adenokarcinómy. Na nižších hodnotách a s tendenciou k stabilizácii v posledných rokoch sa pohybovala incidencia malobunkových a na najnižších s klesajúcou tendenciou veľkobunkových karcinómov.

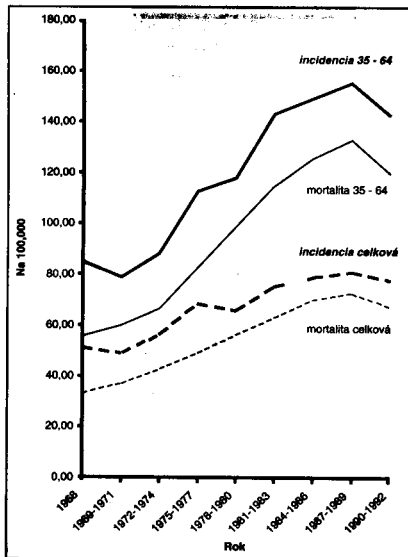
Vekovo špecifická incidencia jednotlivých morfológických typov zhubných nádorov u mužov je znázornená na obr. č. 6. Najrýchlejšie stúpajú už od vekovej skupiny 40-44 ročných skvamocelulárne karcinómy, ktoré zároveň dosahujú najvyššie hladiny u 70-74 ročných mužov. Podobný priebeh i vrchol javia malobunkové karcinómy a adenokarcinómy, kým na nízkych hladinách sa paralelne pohybujú krivky vekovo špecifickej incidencie karcinómov z veľkých buniek. U žien majú, ako to vidieť na obr. č. 7, približne paralelný priebeh krivky vekovo špecifickej incidencie skvamocelulárnych karcinómov a adenokarcinómov s markantným a rýchlym vzostupom hlavne od vekovej skupiny 50-54 ročných, ale s miernym vzostupom už u 20-24 ročných, s vrcholom u 70-74 ročných a s následným poklesom v najvyšších vekových skupinách. Podobný priebeh s menej dramatickým vzostupom a nižším vrcholom javia málo- a veľkobunkové karcinómy. Z údajov v tabuľke č. 2 vyplýva, že u mužov vysoko prevažovali skvamocelulárne karcinómy so 63 %, na druhom mieste boli malobunkové karcinómy s 20. 6 % a na treťom adenokarcinómy s 12. 1 %. U žien mali iba malú prevahu adenokarcinómy nad skvamocelulárnymi karcinómami 37. 4 resp. 36. 6 %, a na treťom mieste boli malobunkové karcinómy s 19. 2 %. Veľkobunkové a iné karcinómy mali podstatne nižšie zastúpenie, kým sarkómy boli extrémne zriedkavé u mužov i žien.

Diskusia a závery

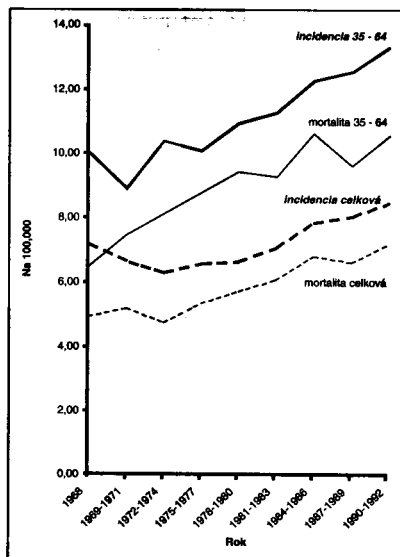
Podobne ako v iných vyspelých krajinách sme v priebehu posledných štyroch až piatich desaťročí zaznamenali u mužov

Tabuľka č. 2: Prehľad morfológických typov zhubných nádorov pľúc na Slovensku, 1968-1992

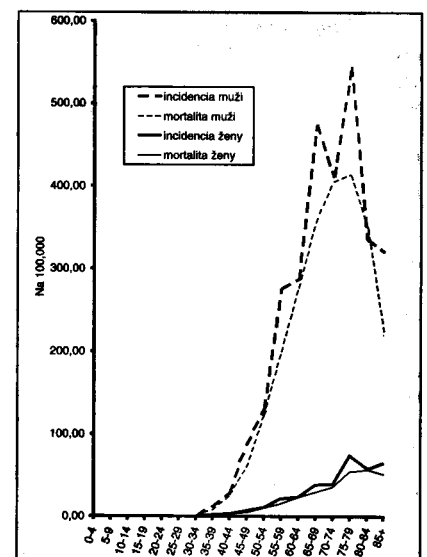
Morfológický typ	Muži		Ženy	
	Abs. počty	%	Abs. počty	%
Skvamocelulárny karcinóm	14414	62, 9	907	36, 6
Malobunkový karcinóm	4718	20, 6	475	19, 2
Adenokarcinóm	2763	12, 1	926	37, 4
Veľkobunkový karcinóm	806	3, 5	%	3, 9
Iné karcinómy	194	0, 8	58	2, 3
Sarkóm	28	0, 1	14	0, 6
Spolu	22923	100, 0	2476	100, 0



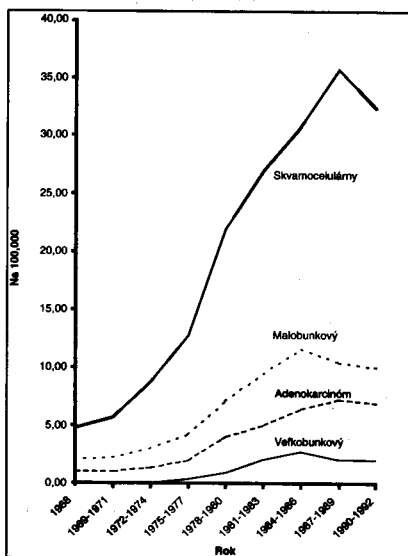
1



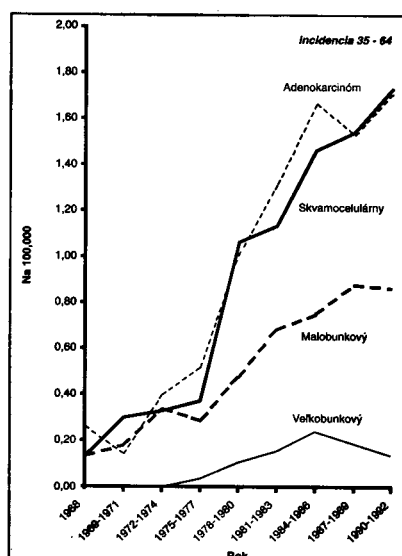
2



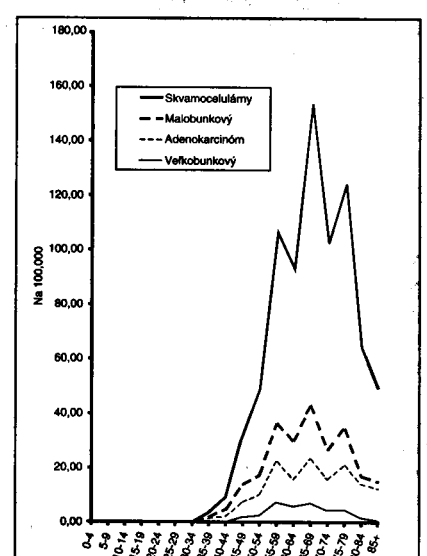
3



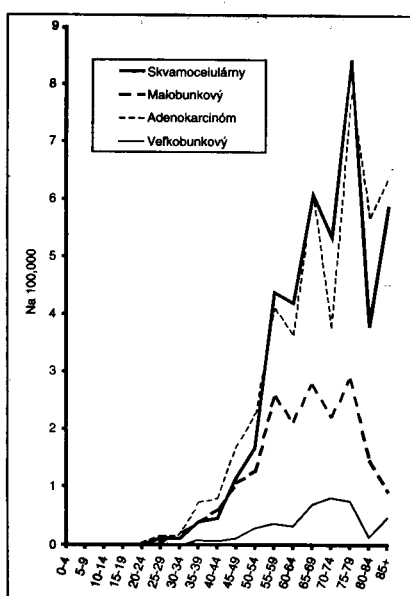
4



5



6



7

Obr. 1: Vývoj štandardizovaných celkových a vekovo ohraničených (35-64) hodnôt incidence a mortality zhubných nádorov pľúc u mužov na Slovensku, 1968-1992.

Obr. 2: Vývoj štandardizovaných celkových a vekovo ohraničených (35-64) hodnôt incidence a mortality zhubných nádorov pľúc u žien na Slovensku, 1968-1992.

Obr. 3: Vekovo špecifická incidencia a mortalita zhubných nádorov pľúc u mužov a žien na Slovensku v priemere za roky 1968-1992.

Obr. 4: Vývoj štandardizovaných hodnôt incidence hlavných morfológických typov karcinómov pľúc u mužov na Slovensku, 1968-1992.

Obr. 5: Vývoj štandardizovaných hodnôt incidence hlavných morfológických typov karcinómov pľúc u žien na Slovensku, 1968-1992.

Obr. 6: Vekovo špecifická incidencia hlavných morfológických typov karcinómov pľúc u mužov na Slovensku v priemere za roky 1968-1992.

Obr. 7: Vekovo špecifická incidencia hlavných morfológických typov karcinómov pľúc u žien na Slovensku v priemere za roky 1968-1992.

dramatický vzostup incidencie a mortality na zhubné nádory pľúc i na Slovensku (19). Vzostup mortality u nás i v susedných krajinách bolo možné korelovať s rastom spotreby cigariet (8). Iba v posledných rokoch pozorovat tendenciu k vrcholeniu, prípadne i k poklesu oboch hodnôt. K tomuto pozitívnemu obratu dochádza však s asi 20-ročným oneskorením v porovnaní s krajinami západnej Európy, Škandinávie a USA. Súčasnú úroveň mortality a incidencie na Slovensku a v iných krajinách strednej a východnej Európy možno porovnať s maximálnymi hodnotami zaznamenanými v niektorých oblastiach západnej Európy v šesťdesiatych rokoch (3, 9). Na druhej strane u žien ide v našich podmienkach o pomerne nízke hodnoty v súvisi so zatiaľ nízkou mortalitou a incidenciou na iné zhubné nádory so vzťahom k fajčeniu (18). V krajinách strednej a východnej Európy, vrátane Slovenska, sú pozoruhodné vysoké hodnoty incidencie a mortality u 35-64 ročných mužov a žien, kým v krajinách západnej Európy a Severnej Ameriky sú hodnoty v tejto vekovej skupine podstatne nižšie (3, 5).

Taktiež porovnanie oboch ukazovateľov v rámci Európy okolo roku 1990 indikuje na Slovensku pomerne vysoké hladiny u mužov, kým žien skôr nízke. Vysoké hodnoty incidencie v krajinách mimo Európy nachádzame u černochoch v niektorých oblastiach USA (až 110/100.000), u domorodcov na Novom Zélande, nízke hladiny pretrvávajú v rozvojových krajinách Afriky a Ázie (1. 3-10/100.000). Najvyššia incidencia u žien bola zaznamenaná opäť u domorodcov na Novom Zélande (73/100.000) ako aj v niektorých oblastiach Kanady a USA.

V uvedených oblastiach sa zhubné nádory pľúc dostali u žien dokonca na prvé miesto, pred tradične dominantné nádory prsníkov (14).

Výrazné zmeny, ku ktorým došlo v priebehu posledných desaťročí v časových trendoch a geografickej distribúcii jednotlivých morfológických typov pľúcnych karcinómov, značne sťažujú ich hodnotenie (6, 10). V USA bol počínajúci vzostup adenokarcinómov zaznamenaný postupne v období 1960 až 1970, pričom vysoká prevaha skvamocelulárnych karcinómov u mužov sa v dôsledku ich stabilizácie a súčasného rastu počtov adenokarcinómov znížila okolo roku 1980 na minimum. Na druhej strane sa tradičná prevaha adenokarcinómov u žien stále zvyšovala (21, 23). Súčasne bol zaznamenaný vzostup malobunkových a pokles veľkobunkových karcinómov u mužov i žien (4). Podobne vo viacerých ázijských krajinách sa adenokarcinómy u mužov po roku 1980 značne priblížili (iba v jednej populácii prevýšili) k počtom skvamocelulárnych karcinómov, kým u žien bola opäť zaznamenaná rastúca prevaha adenokarcinómov (6). Vzostup adenokarcinómov bol exaktne popísaný v období 1974-1994 v dvoch regiónoch Švajčiarska (10). Prehľad vývoja histologických typov urobený na základe údajov z početných európskych registrov okolo roku 1985 indikoval všeobecnú prevahu skvamocelulárnych karcinómov u mužov a to od 36 % v Dánsku do 56 % na Slovensku, pričom podiel adenokarcinómov varíroval od 10 % na Slovensku a Poľsku až po 23 % v Dánsku (13). Na Slovensku boli adenokarcinómy až na treťom mieste, za malobunkovými karcinómami. U žien mali vo väčšine európskych krajín prevahu adenokarcinómy, kým v Holandsku, Poľsku, Škótsku a na Slovensku bol najvyšší podiel skvamocelulárnych karcinómov (13). Sústavný rast skvamocelulárnych a malobunkových karcinómov u žien na Slovensku a ich vysoký podiel nie je teda v Európe ojedinelým javom.

V tejto súvislosti je treba uviesť, že vplyv fajčenia na vznik adenokarcinómov je slabší a pomalší ako v prípade skvamocelulárnych karcinómov. Klesajúca spotreba tabáku v niektorých krajinách okolo roku 1960 viedla k postupnému poklesu skvamocelulárnych karcinómov, ale nie adenokarcinómov.

Vysvetľuje sa to pomalším poklesom rizika vzniku adenokarcinómov v porovnaní s epidermoidnými karcinómami u ľudí, ktorí prestali fajčiť (6, 13, 23). Významnú úlohu pri vývoji incidencie jednotlivých morfológických typov pľúcnych karcinómov zohralo i zavedenie cigariet s filtrom. Došlo k nemu okolo roku 1950 v USA a krátko na to v krajinách západnej Európy, ale oveľa neskôr v strednej a najmä východnej Európe, filter zachytáva väčšie časti tabákového dymu, ktoré sa usadzujú v centrálnych častiach dýchacích ciest, kde vzniká väčšina skvamocelulárnych karcinómov. Na druhej strane prepúšťa menšie častice, ktoré prenikajú hlbšie a tým umožňujú vznik adenokarcinómov, lokalizovaných v periférnych častiach pľúc (6, 20). Vysvetľuje to prevahu adenokarcinómov u žien, ktoré začali fajčiť asi o 20 rokov neskôr ako muži a to hlavne cigarety s filtrom, umožňujúce hlbšie vdychnutie dymu (6, 20, 24). Zvýšený výskyt adenokarcinómov súvisí podľa niektorých autorov i so stúpajúcim obsahom špecifických tabákových nitrozamínov v cigaretách, a to i napriek klesajúcim množstvám dechtu (6, 20), prípadne i so zníženou profesionálnou expozíciou ktorá podporuje skôr vznik skvamocelulárnych a malobunkových karcinómov (13). Na Slovensku a v susedných krajinách sa na vysokých celkových hodnotách incidencie pľúcnych karcinómov uplatňujú pravdepodobne všetky uvedené faktory.

Krivky vekovo špecifických hodnôt incidencie jednotlivých histologických typov pľúcnych karcinómov u mužov na Slovensku majú podobný priebeh a odzrkadľujú iba rozdielne hodnoty jednotlivých typov. Pri sledovaní trendov vekovo špecifických hodnôt incidencie sa ukázalo že v nižších vekových skupinách u mužov i u žien narastajú počty adenokarcinómov, kým vo vyšších pretrvávajú prevaha skvamocelulárnych karcinómov. Kohortové štúdie ukázali zároveň, že skvamocelulárne karcinómy dosahovali vrchol u mužov narodených okolo roku 1920-1925, teda až o 20 rokov skôr ako adenokarcinómy s vrcholom u mužov narodených okolo roku 1940 (6, 10). V krajinách, kde dochádza v súčasnosti ku stabilizácii adenokarcinómov, možno očakávať ich postupnú redukciu asi o 10 až 20 rokov neskôr ako skvamocelulárnych karcinómov (4, 6, 10, 20, 21). Na Slovensku, ale aj v iných krajinách strednej a východnej Európy, bude tento proces prebiehať vzhľadom na vyššie uvedené okolnosti pravdepodobne pomalšie.

Záverom možno konštatovať, že i na Slovensku možno pozorovať relatívne priaznivý vývoj zhubných nádorov pľúc u mužov vzhľadom na tendencie k vrcholeniu, stabilizácii i poklesu incidencie a mortality v posledných rokoch. U žien sú zatiaľ hodnoty oboch ukazovateľov relatívne nízke, pričom však i mierne stúpanie incidencie sa nepriaznivo prejavuje na celkovej mortalite žien na zhubné nádory, vzhľadom na zlú prognózu pľúcnych karcinómov v porovnaní s doteraz prevažujúcimi nádormi prsníkov a pohlavných orgánov (19). Nepatrné úspechy sekundárnej prevencie pľúcnych karcinómov, krátké a nemeniace sa prežívanie chorých (21) i významná úloha fajčenia pri vzniku zhubných nádorov ďalších orgánov indikujú potrebu maximálnej a rýchlej redukcie fajčenia v našej populácii. Zo širšieho až globálneho hľadiska si však rastúce hodnoty a prevaha adenokarcinómov u nefajčiarov vyžadujú orientáciu na štúdium ďalších možných príčin vzniku pľúcnych karcinómov. Okrem profesionálnych a environmentálnych faktorov, výživy i pasívnej expozície tabákovému dymu pôjde pravdepodobne aj o úplne nové a netradičné etiologické faktory, vrátane vírusov (6).

Práca bola realizovaná čiastočne aj z grantu VEGA MŠR a SAV č. 2/4026/97

Literatúra

1. Boyle P., Parkin D. M.: Statistical methods for registries. In: Jensen, O. M., Parkin, D. M., MacLennan, R., Muir, C. S., Skeet, R. D. (eds): Cancer registration: principles and methods. IARC Scientific Publications No. 95. Lyon, IARC 1991, 121-158.
2. Doll R., Smith P. G.: Comparison between registries: age-standardized rates. In: Waterhouse, J. A. H., Muir, C. S., Shanmugaratnam, K. (eds.): Cancer incidence in five continents. Vol. IV. IARC Scientific Publications No. 42, Lyon, IARC 1982, 671-675.
3. Coleman M. P., Esteve J., Damiecki P., Arslan A., Renard H.: Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publications No. 121, Lyon, IARC 1993, 806 s.
4. El-Torky M., El-Zeky F., Hall J. C.: Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4928 cases. Cancer 65, 1990, 2361-2367.
5. Gilliland F. G., Samet J. M.: Lung cancer. In: Doll, R., Fraumeni, J. F. Jr., Muir, C. S. (eds.): Trends in cancer incidence and mortality. Cancer Surveys 19/20, 1994, Cold Spring, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 175-195.
6. Charloux A., Quoix E., Wolkove N., Small D., Paul, G., Kreisman H.: The increasing incidence of lung adenocarcinomas: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. Int. J. Epidemiol. 26, 1997, 14-23.
7. International Classification of Diseases for Oncology. Geneva, WHO, 1976, 131s.
8. Kubík A., Parkin D. M., Plesko I., Zatonski W., Kramarova E., Mohner M., Friedl H. P., Juhasz L., Cwetanski C. G., Reisigova J.: Pattern of cigarette sales and lung cancer mortality in some central and eastern European countries, 1960-1989. Cancer 75, 1995, 2452-2060.
9. La Vecchia, C., Lucchini, F., Negri, E., Boyle, P., Maisonneuve, P., Levi, F.: Trends in cancer mortality in Europe, 1955-1989: Respiratory tract, bone, connective and soft tissue sarcomas and skin. Eur. J. Cancer 28, 1992, 514-599.
10. Levi, F., Franceschi, S., La Vecchia, C., Randimbison, L., Van-Cong, T.: Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. Cancer 79, 1997, 906-914.
11. Levi, F., Lucchini, F., Boyle, P., La Vecchia, C.: Cancer incidence and mortality in Europe, 1988-92. J. Epidemiol. Biostat. 3, 1998, 295-373.
12. Parkin, D. M., Pisani, P., Ferlay, J.: Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int. J. Cancer 54, 1993, 594-606.
13. Parkin, D. M., Sankaranarayanan, R.: Overview on small cell lung cancer in the world: Industrialized countries, third world, Eastern Europe. Anticancer Res. 14, 1994, 277-282.
14. Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., Raymond, L., Young, J. (eds.): Cancer incidence in five continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications No. 143, Lyon, IARC 1997, 1240 s.
15. Pisani, P., Parkin, D. M., Ferlay, J.: Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int. J. Cancer 55, 1993, 891-903.
16. Plesko, I., Dimitrova, E., Hostynová, E.: Some epidemiological outlooks on cancer mortality in Czechoslovakia. Czech. Med. 2, 1979, 213-221.
17. Plesko, I., Dimitrova, E., Hostynová, E., Somogyi, J.: Vývoj mortality na zhubné nádory pľúc v Československu. Studia Pneumol. Phtiseol. Cechoslov. 42, 1982, 279-283.
18. Plesko, I., Obšitniková, A., Vlasák, V.: Increasing occurrence of oropharyngeal cancers among males in Slovakia. Neoplasma 44, 1997, 77-83.
19. Plesko, I., Kramárová, E., Vlasák, V., Obšitniková, A.: Development of registration and cancer incidence rates and trends in Slovakia. Eur. J. Cancer 27, 1991, 1049-1052.
20. Stellman, S. D., Muscat, J. E., Thompson, S., Hoffmann, D., Wynder, E.: Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. Cancer 80, 1997, 382-388.
21. Travis, W. D., Travis, L. B., Devesa, S. S.: Lung cancer. Cancer 75, 1995, 191-202.
22. Vekové zloženie obyvateľstva Slovenskej republiky v rokoch 1945-1995. Bratislava, Štatistický úrad SR 1998, 160 s.
23. Wu, A. H., Henderson, B. E., Thomas, D. C., Mack, T. M.: Secular trends in histologie types of lung cancer. J. Natl. Cancer Inst. 77, 1986, 53-55.
24. Wynder, E. L., Hoffmann, D.: Smoking and lung cancer: Scientific challenge and opportunities. Cancer Res. 54, 1994, 5284-5295.

knihy

PRECANCER - BIOLOGY, IMPORTANCE AND POSSIBLE PREVENTION

J. PONTÉN (Ed.)

Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview 1998
138 str., 36 obr., 11 tab., ISBN 0-87969-540-4, cena 90 USD

Editor knihy, ktorý je profesorem patológie na univerzite v švédskom Uppsale, v úvode hovorí, že experimentálne informácie o ľudských zhubných nádoroch sa do značnej miery týkajú nádorů v pokročilom štádiu; predstavujú pozdné štádia dynamického procesu a ríkájú nám veľmi málo o udalostiach, jež vedú k maligní transformaci a následné selekci typické smesi subklonů prezentujících se jako nádor. Patologové popisujú prekancerózy do značných mikroskopických detailů, čožen zřídka bývá doprovázeno somatickou, genetickou a molekulární analýzou. Vzťahy medzi prekancerózou a invazívnim nádorem jsou často vyvozovány na základě málo přesných podkladů získaných pozorováním. Předkládaná kniha je pokusem o překlenutí mezery mezi morfologií a moderní molekulární biologií prekancerózy. Text je rozdělen do kapitol s následující tematikou: buněčná biologie prekancerózy (J. Pontén), gliomy (V. P. Collins), molekulární prekursorové leze rakoviny jícnu (R. Montesano, P. Hainaut), prekancerózy kůže (D. E. Brash, J. Pontén), molekulární alterace u nádorů močového měchýře (C. Cordon-Cardo), markery pro klinické trialy chemopreventivních agens odvozených z vlastností epiteliální prekancerózy a měřených pomocí počítačové analýzy obrazů (C. W. Boone, G. J. Kelloff), prekanceróza prostaty (P. C. Bush a spol.), dynamika časné intestinální nádorové proliferace (D. Shibata), prekanceróza děložního hrdla (J. Pontén, Z. Guo).

V prvé kapitole vyslovuje J. Pontén názor, že prekanceróza - ve shodě se zhubným nádorem - je výsledkem řetězu mutací poškozujících souvislý buněčný rodokmen. Gliomy jsou výsledkem série komplexních poruch funkcí normálních buněk. Třetí kapitola je přehledem studií snažících se vysvětlit časový výskyt buněčných a genetických alterací u nádorů jícnu. Primární molekulární genetické

změny oznámené u nádorů močového měchýře jsou dvojího druhu; k prvnímu druhu náležejí udalosti, jež destabilizují buněčnou proliferaci, ale mají minimální nebo žádný účinek na buněčné „sociální“ interakce nebo diferenciaci resp. buněčnou smrt - důsledkem jsou „low grade“ dobře diferencované neoplasie, druhý typ vedoucí k „high-grade“ málo diferencovaným nádorům narušuje regulaci buněčného cyklu a apoptózy a má zásadní vliv na buněčnou diferenciaci. Podle P. Bushe a spol. pravděpodobnost invazivity nádoru má výrazný vztah k morfologickým změnám, jež jsou postupně doprovázeny velkým počtem diskretních molekulárních perturbací; některé tyto změny mohou být charakterizovány jako funkční, jiné jako induktivní. Jelikož jen funkční změny regulují maligní chování, je důležitým úkolem pro budoucí výzkum sestavit soubor takových změn, najít jejich markery a kombinovat morfologické a molekulární indikátory k dosažení prognosticky optimálních výsledků. Shibata se pokouší sloučit nejasné údaje o mikrosatelitních místech genů s mnohostupňovým modelem progresu kolorektálních nádorů. Odchytky v délce mikrosatelitů - biologických hodin prekancerózy střeva - jsou podkladem metod, pomocí nichž lze posuzovat střední polypy vzhledem k jejich stáří a tendenci k vývoji heterogenity. Individuálně odlišené formy prekancerózy děložního hrdla - lehké, střední a těžké dysplasie a karcinomy in situ - obsahují genitální lidský papillomavirus (HPV), který existuje ve stovkách typů a subtypů. Většina mužů je asymptomatickým rezervoárem HPV, zatímco u části infikovaných žen se rozvíjí kondylom, prekanceróza a následně u menší části žen invazivní nádor.

V knize se klade spíše důraz na analýzu než na popis různých prekancerózních lézí; zvláště se klade důraz na somatické mutace. Text jednotlivých pojednání uspořádaný přehledně do odstavců (včetně úvodu a souhrnu) se opírá o zajímavé ilustrace (někdy i barevné) a o velké množství citované literatury. Velmi sympatická je v některých pojednáních snaha používat přesnou terminologii projevující se uváděním definic pojmů a tabulek odborných termínů a zkratk používaných v textu. Adresa u nás málo známého nakladatelství: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 10 Skyline Drive, Plainview, New York 11803-9729, USA. V. H.

ANALÝZA 10-ROČNÉHO KLINICKÉHO SÚBORU MULTIMODÁLNEJ LIEČBY OSTEOSARKÓMOV

MULTIMODAL TREATMENT OF OSTEOSARCOMAS - ANALYSIS OF 10 YEARS OF CLINICAL COLLECTION

BAUMOHL J., KLEMO J., WÁGNEROVÁ M., ANDRAŠINA I.

KLINIKA RÁDIOTERAPIE A ONKOLÓGIE FN L. PASTEURA, KOŠICE

Súhrn: V rokoch 1987 -1996 bolo liečených na Klinike rádioterapie a onkológie FN v Košiciach 20 chorých s diagnózou osteosarkóm (OS). Z toho bolo 14 mužov a 6 žien, priemerný vek celého súboru bol 28, 7 rokov (interval 17-46 rokov) 16 prípadov OS bolo lokalizovaných na končatinách. Neoadjuvantná chemoterapia bola aplikovaná 11 chorým, následná operácia bola vykonaná u 8 chorých. Primárna operácia bola vykonaná u 9 chorých s následnou adjuvantnou chemoterapiou u 8 chorých. 2-ročné prežívanie celého súboru bolo 85 %, 5 ročné 50 %, 7 ročné 28 %. Medián prežitia bol 4, 5 roka, dlhodobo prežíva 6 chorých v intervale 12-71 mesiacov. V práci sú uvedené literárne údaje liečebných výsledkov a prognostických faktorov OS.

Kľúčové slová: osteosarkóm, chemoterapia, prognostické faktory

Summary: In the years 1987 -1996, 20 patients with osteosarcoma (OS) were treated at the Department of Radiotherapy and Oncology University Teaching Hospital Košice. There were 14 males and 6 females with median age 28. 7 years (17-46 years) 16 cases had OS on limbs. Neoadjuvant chemotherapy was administered to 11 patients, followed by surgery in 8 patients. Primary surgery was performed in 9 patients with adjuvant chemotherapy to 8 patients. 2 year survival of the whole group of patients was 85%, 5 years 50% and 7 years 28%. Median survival was 4, 5 years, 6 patients survived long-term in the interval 12-71 months. The authors have summarised the literature of treatment results and prognostic factors in OS.

Key words: osteosarcoma, chemotherapy, prognostic factors

Úvod

Incidenca osteosarkómov (OS) je nízka, sú to 2 prípady na 1 000 000 obyvateľov. U 6 ročných detí je to 1 prípad na 1 000 000 detí, 5 prípadov na 1 000 000 11 ročných detí a 11 prípadov na 1 000 000 14 ročných detí (17). Na Klinike Rádioterapie a onkológie FN v Košiciach bolo v rokoch 1987 až 1996 liečených 20 chorých s osteosarkómami. V práci analyzujeme tento klinický súbor ako aj uvádzame literárny prehľad liečby osteosarkómov.

Materiál a metodika

V rokoch 1987 -1996 bolo liečených na Klinike Rádioterapie a onkológie FN v Košiciach 20 chorých s diagnózou osteosarkóm. Z toho bolo 14 mužov a 6 žien, priemerný vek celého súboru 28, 7 rokov (interval 17 - 46 rokov) (tabuľka č. 1). Histologický typ OS bol: OS bez bližšej špecifikácie 11 prípadov, OS chondroplastický 3 prípady, OS teleangiektatický 2 prípady a po jednom prípade bol OS osteoplastický, OS juxta-kortikálny, OS fibroplastický a OS extraosseálny (tabuľka č. 2). Lokalizácia nádorov bola nasledovná: Femur 11 prípadov, tibia 3 prípady, humerus 2 prípady a po jednom prípade bol OS lokalizovaný v sinus frontalis, sinus maxillaris vpravo, os sacrum, retroperitoneu (tabuľka č. 3).

Liečba

Neoadjuvantná chemoterapia bola aplikovaná 11 chorým, následná amputácia bola vykonaná u 6 chorých a operácia s aplikáciou endoprotézy bola u 2 chorých. Adjuvantná chemoterapia po operácii bola aplikovaná 4 chorým. Primárna operácia bola vykonaná u 9 chorých s následnou adjuvantnou chemoterapiou u 8 chorých (tabuľka č. 4).

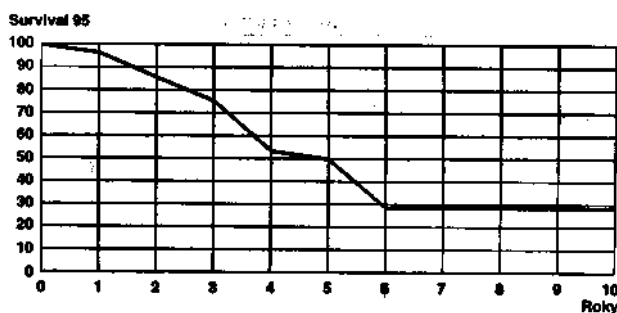
Typ neoadjuvantnej chemoterapie bol nasledovný: vysoko-

dávkovaný metotrexát (HD MTX) s cisplatinou, Rosenova schéma T7, T10, T12, HD MTX s doxorubicinom a onkovi-
nom.resp.cisplatina s metotrexatom a doxorubicinom.

V adjuvantnej chemoterapii boli používané schémy: Rosenova T12, doxorubicin - cisplatina, HD MTX s doxorubicinom a cyklofosfamidom, bleomycin s cyklofosfamidom a dactinomycinom resp.cisplatina s doxorubicinom a ifosfamidom (taburkač.5).

Toxicita liečby bola prijateľná, neboli pozorované závažné febrilné neutropénie s exitom. Efektivitu neoadjuvantnej chemoterapie nemôžeme hodnotiť, pretože histopatologicky nebolo určené percentuálne zastúpenie nekroz v resekte. O úspešnosti multimodálnej liečby možno usudzovať z krivky prežitia celého súboru chorých (vypočítané podľa Kaplan - Meierovej metódy). 2 ročné prežívanie bolo 85 %, 5 ročné 50 % a 7 ročné 28% (graf č. 1). Medián prežitia bol 4,5 roka. Dlhodobo prežíva 6 chorých (30 %) v intervale 12-71 mesiacov.

Graf č. 1



Tabulka č. 1: INCIDENCIA

Rok	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Počet prípadov	1	4	3	0	3	3	4	0	1	1

Počet pacientov	20
mužov	14
žien	6
Priemerný vek	28,7 rokov (17-46 rokov)

Tabulka č. 2: TYPOSTEOSARKÓMU

Osteosarcom	11
OS chondroplastický	3
OS teleangiectatický	2
OS osteoplastický	1
OS juxtakortikálny	1
OS fibroplastický	1
OS extraosseálny	1

Tabulka č. 3: LOKALIZÁCIE

Lokalita		Počet pacientov
Femor		11
	pravý prox. dist.	1
	Tavý dist.	6
Tibia		4
		3
Humerus	pravá prox. Favá prox.	2
		1
		2
	pravý prox. Tavý prox.	1
Sinus frontalis		1
Sinus maxillaris vpravo		1
Os. Sacrum		1
Retroperitoneum		1

Tabulka č. 4: APLIKOVANÁ LIEČBA

Neoadjuvantná chemoterapia	11
Amputácia	6
Operácia s endoprotézou	2
Adjuvantná chemoterapia po operácii	4
Primárna operácia	9
Adjuvantná chemoterapia	8

Tabulka č. 5: TYP CHEMOTERAPIE

Neoadjuvantná chemoterapia	Adjuvantná chemoterapia
HDMTX-cisplatina	Rosen T 12
Rosen T 7, T 10, T 12	doxorubicin-cisplatina
HD MTX-doxorubicin-onkovin	HD MTX-doxorubicin-cyklofosfamid
doxorubicin-cisplatina	bleomycin-cyklofosfamid-dactinomycin
	cisplatina-doxorubicin-ifosfamid

Diskusia

Od 80 tých rokov sa liečebné výsledky OS výrazne zlepšili hlavne v dôsledku aplikácie HD M T X (1,2). Sú známe prognostické faktory, ktoré ovplyvňujú výsledok liečby. Sú to hlavné: lokalizácia nádoru (horšie výsledky v oblasti hlavy a krku), veľkosť nádora, percento chemoterapiou indukovanej nádorovej nekrózy, hladina sérovej LDH pred liečbou, použitie HD M T X (4,5,8,9,10,16).

Kassir a kol. vykonali metaanalýzu nerandomizovaných štúdií liečby OS lokalizovaných v oblasti hlavy a krku. Analyzovali 173 chorých liečených chirurgicky a niektorí aj adjuvantnou chemoterapiou. 5 ročné prežitie bolo len 37 % (7).

Provisor a kol. liečili 268 detí v rokoch 1983 - 1986 4 cyklami HD M T X a jedným cyklom chemoterapie s použitím bleomycínu, cyklofosfamidu a dactinomycínu. Sledovali histologickú odpoveď na chemoterapiu. Chorí s dobrou histologickou odpoveďou (menej ako 5% vitálnych malígnych buniek) boli následne liečení metotrexatom, dactinomycinom a doxorubicinom. Chorí so slabou odpoveďou boli liečení dactinomycinom, doxorubicinom a Cisplatinou. 8 ročné prežívanie celého súboru bolo 60 %. 28 % málo dobrú histologickú odpoveď a 8 rokov preživalo 87 %, chorí so zlou histologickou odpoveďou preživali 8 rokov len 52 %. Táto práca dokazuje, že prežívanie závisí od histologickej odpovede na neoadjuvantnú chemoterapiu (6). Babin a kol. liečili 20 chorých s OS s lokalizáciou na dolných končatinách. Priemerný vek chorých bol 19 rokov. Aplikovali neoadjuvantnú chemoterapiu Rosenovu schému T 10, alebo francúzsky protokol OS 87 7 ročné prežívanie bolo 76 % (3) Bieling a kol. retrospektívne analyzovali 128 chorých liečených v osteosarkómovej štúdií intenzívnou chemoterapiou. Veľkosť nádoru merali trojdimenzionálnym meraním pri rtg vyšetrení. Zistili, že u nádorov väčších ako 150 cm³ je zvýšená incidencia metastazovania. Potvrdili, že veľkosť nádoru je dôležitým prognostickým faktorom (4).

Jaffe a kol. z M. D. Anderson Cancer Centre v Houstone považujú intraarteriálnu aplikáciu cisplatiny za štandardný postup, ktorým dosahujú objektivnú liečbu odpoveď v 57 % (hlavne parciálne remisie). 5 rokov preživa 65 - 75 % chorých (5) Bramwellová v rozsiahlom článku analyzuje dosiahnuté liečebné výsledky u OS a uvádza následovné závery (8):

1. Intraarteriálna chemoterapia zvyšuje liečebnú odpoveď, ale nezvyšuje prežívanie chorých.
2. U histologicky slabej odpovede na neoadjuvantnú chemoterapiu následná zmena typu pooperačnej chemoterapie nevedla k zlepšeniu prognózy. Táto koncepcia bola zavedená Rosenom, zatiaľ sa však nepotvrdilo ovplyvnenie prežívania u chorých, ktorým bola zmenená chemoterapia.
3. Neoadjuvantná versus pooperačná chemoterapia: Neoadjuvantná chemoterapia umožňuje vykonať amputáciu s aplikáciou protézy, podľa histologického vyšetrenia resekátu (% nekrotických buniek) možno odhadnúť prognózu
4. Dĺžka neoadjuvantnej chemoterapie: Aplikujú sa 2-4 cykly, chirurgická liečba medzi 6-15 týždňom

Prognóza chorých s progresiou po primárnej chemoterapii je zlá. Patel a kol. aplikovali paclitaxel v dávke 175 mg/m² v 24 hod. infúzií každé 21 dní 15 chorým priemerného veku 31 rokov s progresiou po primárnej štandardnej chemoterapii (HD M T X, doxorubicin, ifosfamid, cisplatina). U jedného chorého pozorovali stabilizáciu ochorenia, ale 14 chorých málo progresiu choroby. Štúdia potvrdila, že paclitaxel v tomto dávkovaní je neúčinný (9).

Ferrari a kol. analyzovali dlhodobé prežívanie u chorých s OS končatin liečených neoadjuvantnou chemoterapiou (16). 127 chorých bolo liečených v rokoch 1983 - 1986 v randomizovanej štúdií s HD M T X 7,5g/m² versus M T X v dávke 750 mg/m². V oboch ramenách bola ešte aplikovaná cisplatina 120 mg/m² v 72 hod. infúzií intraarteriálne. Boli aplikované 2 cykly neoadjuvantnej chemoterapie a operácia vykonaná v 6 týždňoch liečby. U chorých s dobrou histologickou odpoveďou (viač ako 90% nekroz) boli aplikované pooperačne 2 cykly s M T X a cisplatinou.

U zlej histologickej odpovedi (nekroz v 60 - 89 %) bola aplikovaná pooperačná chemoterapia s použitím doxorubicínu, cisplatiny, M T X v trvaní 33 týždňov. U chorých so slabou histologickou odpoveďou (nekroz menej ako 60 %) bola aplikovaná chemoterapia s použitím doxorubicínu, bleomycínu, cyklo-

fosfamidu, dactinomycinu v celkovej dĺžke 45 týždňov. 12-ročné celkové prežitie bolo 53 %, bezrelapsové prežitie 46 %. Dobrá histologická odpoveď sa dosiahla u 62 % chorých, ktorým aplikovali HD M T X, ale iba u 42 % s nižšou dávkou M T X. 12-ročné bezrelapsové prežitie u dobrej histologickej odpovedi bolo 61 %, u zlej odpovedi 35 % a u slabej odpovedi 13 %. 12-ročné bezrelapsové prežitie chorých liečených HD M T X bolo 52 %, u chorých liečených nízkou dávkou M T X bolo len 38 %. Najdôležitejšími prediktívnymi faktormi bezrelapsového prežitia bolo dosiahnutie nádorovej nekrózy viac ako 90 %, sérová hladina L D H a dávka M T X.

Takisto Delepin a kol (10) metanalýzou potvrdili vplyv HD M T X na prežívanie chorých. Význam HD M T X bol spochybnený po publikácii prvej EOI štúdie v ktorej sa porovnávali 6 cyklov chemoterapie s použitím cisplatiny a doxorubicinu oproti štyrom cyklom cisplatiny s doxorubicinom a štyrom cyklom HD M T X. Bezrelapsové prežitie prvej modality liečby bolo 57 % oproti druhej 41 % (11).

Druhá štúdia EOI (12) porovnávala chemoterapiu s cisplatinou a doxorubicinom oproti chemoterapii s HD M T X, onkoviinom, cisplatinou, doxorubicinom, bleomycinom, cyklofosfamidom a dactinomycinom. Celkové prežitie oboch schém bolo rovnaké (55 %), bezrelapsové prežitie tiež (39 % versus 40 %) Použitie ifosfamidu u chorých so slabou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu s HD M T X, cisplatinou a doxorubicinom umožňuje dosiahnuť rovnakú pravdepodobnosť bezrelapsového prežitia ako chorým s dobrou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu (13). Sľubná aktivita vysokodávkovaného ifosfamidu bola popísaná u recidívy osteosarkómu (14, 15).

Vivien Bramwellova (18) analyzovala články publikované v rokoch 1991 - 1996 o úlohe chemoterapie v liečbe nemetastazujúcich OS končatín, s cieľom dať odpovede na nasledujúce otázky:

1. Adjuvantná chemoterapia zlepšuje prežívanie?
2. Sú výsledky Rosenovho T10 protokolu reprodukovateľné?
3. Je chemoterapia s dvoma najúčinnjšími liekmi (doxorubicin - cisplatinou) tak efektívna v adjuvantnej liečbe ako iné režimy polychemoterapie?
4. Histologická odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu koreluje so znížením lokálnych recidív a zvýšením prežitia?
5. Zmena schémy chemoterapie u chorých so slabou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu zlepšuje prežitie?
6. Neoadjuvantná chemoterapia pred chirurgickou liečbou zlepšuje prežitie?
7. Sú niektoré cytostatiká alebo ich spôsob podania (i. a., i. v., dĺžka podania, celková dávka, dávková intenzita, farmakokinetika) rozhodujúce pre efekt liečby?
8. Môžu niektoré nové lieky ako napr. ifosfamid byť inkorporované do polychemoterapeutických schém a takto zvýšiť histopatologický response rate a prežitie?
9. Môže sa dávková intenzita zvýšiť pridaním rastových faktorov?

Stručná odpoveď na otázky 1, 2, 3, a 7, 8, 9 je áno, na otázku 4 áno ale s výhradami a na otázky 5, 6 zatiaľ nie sú jednoznačné dôkazy. Budúce zlepšenie liečby osteosarkómov vidí autorka v zavedení nových cytostatik, v intenzifikačnej chemoterapii, znížení chemorezistencie, imunoterapii.

Následne v práci autorka analyzuje výsledky publikovaných triálov a udáva nasledujúce závery:

1. Randomizované štúdie M I O S a U C L A priniesli dostatečné dôkazy efektivity polychemoterapie v prevencii, alebo oddialení relapsov.
2. T 10 protokol bol opakovaný vo viacerých štúdiách, ale výsledky nikdy neboli také dobré ako v Rosenových publikáciách.
3. Priame randomizované porovnanie medzi chemoterapiou s použitím doxorubicinu - cisplatiny a modifikovaným T 10 protokolom nedokázali rozdiel v bezrelapsovom prežití a celkovom prežití.
4. Viaceré štúdie dokázali predĺžené prežitie u chorých s dobrou histologickou odpoveďou na chemoterapiu.
5. Rozporné údaje sú pre salvage chemoterapiu u chorých so slabou histologickou odpoveďou na indukčnú chemoterapiu.
6. Neoadjuvantná chemoterapia má jasný benefit u chorých s následnou chirurgickou liečbou a zavedením endoprotézy, nedokázalo sa však, že zvyšuje prežívanie.
7. Pre HD M T X farmakokinetika je dôležitá pre efektivitu. Nie sú presvedčivé dôkazy, že intraarteriálne podanie cisplatiny zlepšuje liečebné výsledky. V metaanalýze dávková intenzita doxorubicinu koreluje s dobrou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu. Predpokladá sa, že kontinuálna infúzia doxorubicinu je menej efektívna ako bolus podanie.
8. Predbežné výsledky triálov v ktorých sa pridal ifosfamid ku iným cytostatikám sú povzbudzujúce.

Ďalej máme k dispozícii konsensus liečby osteosarkómov, ktorý vypracovali experti European School of Oncology a je k dispozícii na internetovej adrese (19).

Kapitola 6 - pojednáva o liečbe osteosarkómov na 11 stranách. (chirurgická liečba, výber chemoterapie, postup u inoperabilného ochorenia, solitárne metastázy v pľúcach, extrapulmónne metastázy, lokálna recidíva).

V kapitole výber chemoterapie sa uvádza: predoperačne sa najviac používa doxorubicin, cisplatinu, HD M T X a ifosfamid. Výber liečebného protokolu je rôzny v jednotlivých onkologických centrách. V súčasnosti režim s použitím dvoch najviac aktívnych liekov (cisplatinu a doxorubicin) sa môže považovať za štandardnú liečbu. Dokázala sa dôležitosť dávkovej intenzity. Je potrebné sa vyhnúť akejkoľvek redukcii dávok alebo predĺžením prestávky medzi cyklami. Predoperačná chemoterapia sa dáva v 3-4 cykloch. V chirurgickej vzorke by sa mal určiť stupeň nekrózy a následná chemoterapia sa vyberie podľa tohto výsledku. Nedokázalo sa, že zmena chemoterapie ovplyvňuje prežívanie. Liečba obyčajne trvá niekoľko mesiacov, od 6 cyklov (rozdelených na predoperačnú a pooperačnú) až do 1 roka.

Záverom možno konštatovať, že v našich podmienkach vzhľadom na nízku incidenciu OS chorí by mali byť liečení v špecializovaných onkologických centrách, kde im môže byť poskytnutá optimálna multimodálna liečba. Z farmakoeconomického pohľadu je výhodnejšia chemoterapia s použitím cisplatiny a doxorubicinu, ktorá má rovnakú efektivitu ako schéma s použitím HD M T X. Na našej klinike od roku 1998 používame v neoadjuvantnej liečbe kombináciu cisplatiny s doxorubicinom.

Literatúra:

1. Rosen G., Marcove R. C., Capparos B., et al.: Primary osteogenic sarcoma: The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979, 43, s. 2163 - 2177.
2. Jaffe N., Robertson R., Takue Y. et al.: Control of primary osteosarcoma with chemotherapy. *Cancer* 1985, 56, s. 461 - 466.
3. Babin S. R., Simon P.: High grade osteosarcoma of the lower limb. *Rev. chir. ortop.* 1996, 82, s. 14 - 21.
4. Bieling P., Rehan N.: Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14, s. 848 - 858.
5. Jaffe N., Shreyaskumar R. P., Benjamin R. S.: Chemotherapy in osteosarcoma. *Haematology Oncology* 9, 1995, s. 825 - 840.
6. Provisor A. J., Ettinger L. J. et al.: Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's cancer group. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, s. 76 - 84.
7. Kassir R. R., Rassekh V. H.: Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *Laryngoscope*, 1997, 107, s. 56 - 61.
8. Bramwell V. H. C.: The role of chemotherapy in osteogenic sarcoma. *Critical Rev. Oncology Hematology* 1995, 20, s. 61 - 85.
9. Patel S. R., Papadopoulos N. E.: Phase II study of paclitaxel in patients with previously treated osteosarcoma and its variants. *Cancer* 1996, 78, s. 741 - 744
10. Delepime N., Delepime G., Bacci G. et al.: Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. *Cancer* 1996, 78, S. 2127-2135.
11. Bramwell V. H. C., Burgers M., Sneath R. et al.: A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10, s. 1579 - 1591.
12. Souhami R. L., Nooy M., van der Eijken J. et al.: A randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: A study of the European osteosarcoma Intergroup (EOI). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996, 15, s. 520 (Abstr 1676).
13. Benjamin R. S., Patel S. R., Armen T. et al.: The value of ifosfamide on postoperative chemotherapy in osteosarcoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995, 14, s. 516 (abstr 1690).
14. Chawla S. P., Rosen G., Lowenbraun S. et al.: Role of high-dose ifosfamide in recurrent osteosarcoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1990, 9, s. 310 (abstr 1201).
15. Picci P., Bacci G., Ferrari S. et al.: Salvage treatment with high-dose ifosfamide and surgery for osteosarcoma patients relapsed with lung metastases. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996, 15, s. 459 (abstr 1438).
16. Ferrari S., Bacci G., Picci P. et al.: Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Annals Oncol.* 1997, 8, s. 765 - 771.
17. Wilson C., Mertens M. D., Bramwell V. H. C.: Osteosarcoma and other tumors of bone. *Current Opinion in Oncology*, 1996, 8, s. 299 - 304.
18. Bramwell V. H. C.: The role of chemotherapy in operable nonmetastatic limb osteosarcoma. *Seminars Oncol.* 1997, 24, s. 561 - 571.
19. Anonymous.: The treatment of osteosarcoma <http://www.oncoweh.com/start/index1.htm>

knihy

GENE THERAPY - PRINCIPLES AND APPLICATIONS

Ed.: Thomas Blankenstein

PubL: Birkhauser Verlag A G, Basel-Boston-Berlin 1999, stran 379, cena 168 CHF

Rozvoj molekulárně biologických a genetických biotechnologií v 70. a 80. letech znamenal významný pokrok v poznávání příčinných souvislostí mezi strukturálními i funkčními abnormalitami genů a jejich proteinových produktů na jedné straně a řadou lidských patologických stavů na straně druhé. Tyto objevy iniciují v poslední dekádě snahu vědeckých pracovišť, ale i ekonomicky motivovaný zájem biotechnologických firem o klinické využití těchto nových výtěžků vědy. Přes řadu technických problémů a etických otázek, které nejsou doposud jednoznačně vyřešeny, je zřejmé, že kauzální léčba geneticky podmiňených chorob genovou terapií je reálná a že tento, v medicíně zcela nový přístup, najde bezpochyby v krátké době své pevné místo v klinické praxi.

Odborné veřejnosti se dostává do rukou monografie „Gene Therapy-Principles and Applications“, která je zaměřena na jeden z nejrychleji se rozvíjejících medicínských oborů, jímž je genová terapie.

Editor knihy shromáždil příspěvky 51 odborníků z evropských i amerických ústavů. Kromě úvodu má dílo 4 kapitoly. Úvod je věnován obecným charakteristikám genových poruch, které determinují cíle genové léčby, novým metodikám, které umožňují studovat a potenciálně korigovat genové defekty, ale i některým etickým problémům a bezpečnostním rizikům genové terapie včetně rizika inzerční mutageneze. V dalších částech úvodu jsou stručně zmíněny zkušenosti s genovou léčbou kombinované imunodeficiencie, cystické fibrózy, primární hypercholesterolemie a neoplazí, které jsou považovány za hlavní kandidáty pro tuto novou léčebnou modalitu. Údaje o více než 200 aktivních klinických studiích, na nichž se podílí pracoviště 20 zemí světa, svědčí o tom, že genová léčba již opustila laboratoře základního výzkumu.

První kapitola monografie je věnována metodikám genového přenosu. V 6 podkapitolách je čtenář seznamován s konstrukcí a využitím vektorů na bázi retrovirů či adenovirů a s nevirálními strategiemi genového přenosu, které využívají pro intracelulární přenos mikroinjekce, elektroporaci, liposomy či receptory zprostředkovanou internalizaci DNA a jiných biologicky aktivních makromolekul. Jedna kapitola je pak věnována novému způsobu přenosu genetického materiálu do somatické buňky pomocí trans-

fekce DNA potažených partikulí zlata s využitím akcelerace jejich toku do buňky prouděním helia nebo vysokovoltážním elektrickým výbojem. O konciznosti této pasáže svědčí údaje o molekulárních principech genového přenosu, přednostech a nedostatcích jednotlivých metod, o jejich výtěžnosti a o dosavadních preklinických i klinických zkušenostech.

Ve druhé kapitole, nazvané „Gene Therapy of Single Gene Defects“, jsou shromážděny recentní údaje o preklinických a klinických zkušenostech s genovou léčbou primárních imunodeficiencí, cystické fibrózy, familiární hypercholesterolemie a dědičných poruch lysozomální aktivity.

Třetí kapitola věnuje pozornost klinickému využití *ex vivo* značených genů. Dokládá význam genových markerů pro studium krvetvorby, pro monitorování růstové aktivity progenitorových buněk po transplantaci autologní kostní dřevě a pro identifikaci patologických buněk v periferní krvi včetně buněk maligních. V oblasti imunologie je uveden přínos genového značení pro studium a charakterizaci biologických vlastností lymfoidních elementů, které infiltrují nádorová ložiska (TIL). Hledání cest pro předcházení či minimalizaci GVH reakcí po alogenní transplantaci kostní dřevě u hematologických malignit je demonstrováno strategií, která využívá možnost selektivní eliminace geneticky značených T lymfocytů z dřevňových alloštěpů.

Poslední a nejobsažnější kapitola pojednává o genové léčbě nádorových chorob. Seznamuje s molekulárními principy destrukce nádorových buněk genovým přenosem, s charakteristikami vhodných genů a metodikami jejich přenosu do maligní buňky, ale i s klíčovými problémy, v nichž dominuje zajištění vysokého stupně přenosu genů do nádorových buněk a jejich efektivní exprese. Podrobně jsou popsány klinicky nejperspektivnější přístupy protinádorové genové léčby reprezentované modulací genové exprese vpravením protismyslných oligonukleotidů, transdukci genů, jejichž produkty stimulují protinádorovou imunitní reakci a konečně vpravením genů s cytotoxickým potenciálem pro cílovou buňku, jejichž příkladem může být gen pro thymidinkinazu viru herpes simplex. Posledním příkladem je využívání vakcín na bázi geneticky modifikovaných nádorových buněk, jejich antigenů, ale i na bázi peptidů, které jsou rozpoznávány cytotoxickými lymfocyty.

K přednostem monografie patří i četná a výstižná obrazová dokumentace a obsažné literární odkazy v závěru každé kapitoly. Kniha splňuje všechna kritéria k tomu, aby se stala teoretickým i praktickým manuaelem pracovišť, která se touto problematikou zabývají.

J. KOVÁŘÍK

TOPOTECAN V LÉČBĚ PROGNOSTICKY VYSOCE NEPŘÍZIVÝCH DĚTSKÝCH SOLIDNÍCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ: ZKUŠENOST KLINIKY DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL

TOPOTECAN IN PEDIATRIC PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS SOLID TUMORS: RESULTS AT THE PRAGUE - MOTOL PEDIATRIC ONCOLOGY CENTER

P. KAVAN, P. GAJDOŠ, E. DRAHOKOUPILOVÁ, J. STAŇKOVA a J. KOUTECKÝ

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL A 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY, PRAHA

Souhrn: *Východiska:* Topotecan, ve vodě rozpustný derivát kamptotecinu, je specifický inhibitor topoizomerázy I, který způsobuje letální poškození DNA v průběhu její replikace. V kombinaci s cyklofosfamidem je v současnosti testován u dětských pacientů s refrakterními nebo relabujícími solidními tumory. *Typ studie a soubor:* Jedenácti pacientům zařazeným do studie (rhabdomyosarkom 3 pacienti, nediferencovaný sarkom měkkých tkání 2 pacienti, embryonální sarkom jater 1 pacient, maligní schwannom 1 pacient, Ewingův sarkom 1 pacient a neuroblastom 3 pacienti) byla podána pětidenní chemoterapie obsahující topotecan 0, 75 mg/m²/denacyklofosfamidův dávkou 250 mg/m²/den nebo bez zařazení etoposidu 100mg/m²/den. Průměrně byly v třítydenních intervalech podány 3 cykly (1-5). *Metoda a výsledky:* Pět pacientů, u kterých jsme zahájili chemoterapii v kompletní remisi onemocnění, zůstává bez klinických známek choroby. Chemoterapie podaná pacientům ve velmi dobré parciální remisi (1 pacient), či v parciální remisi (2 pacienti), resp. v progresi onemocnění (2 pacienti) nezabránila dalšímu zhoršování stavu. Z těchto pacientů v současné době žijí pouze dva s progresí základního onemocnění. Velmi často popisované komplikace jako myelosuprese, nauzea a zvracení, byly zvládnutelné podpůrnou léčbou a mimo jedné těžce předléčené pacientky, nevedly ke změnám v podávání chemoterapie. *Závěry:* Topotecan považujeme za potenciálně v dětské onkologii perspektivní lék. Další prospektivně vedené studie zařazující topotecan v časnější fázi, jsou nezbytné.

Klíčová slova: topotecan, sarkomy, neuroblastom, děti

Summary: *Background:* Topotecan, a water-soluble semisynthetic analogue of camptotecin, is the first topoisomerase I inhibitor. In combination with cyclophosphamide, it is under evaluation in pediatric patients with refractory or relapsed malignancies. *Design and Subjects:* In our study eleven patients with solid tumors (3 patients with rhabdomyosarcoma, 2 patients with undifferentiated sarcoma, 1 patient with liver embryonal sarcoma and 1 patient with malignant schwannom, 3 patients with neuroblastoma and one patient with Ewing sarcoma, were given topotecan (0, 75 mg/m²/day) and cyclophosphamide (250 mg/m²/day) or etoposide (100 mg/m²/day) for five consecutive days. *Methods and Results:* Five patients started chemotherapy in complete remission, 3 in partial remission (1 of them in very good partial remission) and 3 in disease progression. Five patients, treated in complete remission remain in complete remission. The others, treated in very good partial remission, partial remission or disease progression progressed and died in a short period (except 2 disease progression survivors). Severe hematological complications, nausea and vomiting, were managed by supportive care. With an exception of one pretreated child, there was no delay in the chemotherapy. *Conclusions:* Our results indicate that topotecan may be a successful drug in pediatric malignancies. Further prospective trials using topotecan during the upfront phase are required.

Key words: topotecan, sarcomas, neuroblastoma, children

Úvod:

Většina typů dětských nádorů odpovídá s vysokou citlivostí na podanou cytostatickou léčbu. Systémová chemoterapie se nejčastěji kombinuje s léčbou lokální (radioterapií a operací). Touto strategií bylo možné již počátkem osmdesátých let vyléčit přibližně 65 % nádorem nemocných dětí. Zařazením principu dávkové intenzity, sofistikovanějšími kombinacemi cytostatik s využitím transplantace kostní dřeně se výsledky posunuly na současných 65-70 % vyléčených pacientů (2, 3). Jednou z možností jak prognózu dále zlepšit je zařazení nových, co neselectivněji účinných protinádorových preparátů. Jedním z mála pro dětskou onkologii nadějných léčiv se v první polovině devadesátých let nabízel topotecan (TPT) s prokázanou aktivitou ve fázích 1 a 2 zkoušení, zejména u sarkomů, neuroblastomu a některých dalších typů solidních nádorů (6, 10, 13).

Topotecan (TPT) je ve vodě rozpustný derivát kamptotecinu (látko získávaná ze stromu *Camptotheca acuminata* volně rostoucího v Číně). TPT je specifický inhibitor topoizomerázy I,

který způsobuje letální poškození DNA v průběhu její replikace. Topoizomeráza I se váže na jeden řetězec dvojspirály, který rozpojí, uvolní nadměrnou torzi a přerušený řetězec opět spojí. Dočasné přerušení řetězce umožní zahájení replikačního procesu. Při blokadě její funkce nedojde k opětovnému spojení rozštěpených řetězců a tyto zlomy mají pro osud buňky letální účinky (4, 11). Zatím se zdá, že účinky inhibitorů topoizomerázy I nepodléhají fenoménu mnohočetné rezistence. Účinek TPT může být zesílen podáním alkylačních látek nebo ionizujícím zářením před podáním TPT (5).

Ve své studii jsme se, po získání informovaného souhlasu od rodičů, rozhodli zařadit (na základě obdobných postupů severoamerických skupin Pediatrie Oncology Group POG a Children's Cancer Group CCG) topotecan v kombinaci s cyklofosfamidem (CYC) ev. etoposidem (VP-16) do léčebného schématu u dětí s opakovaně recidivujícími nebo iniciálně nereagujícími vybranými skupinami solidních nádorových onemocnění.

Pacienti a metody

Od ledna 1997 do října 98 bylo do klinické studie zařazeno 11 pacientů (6 chlapců a 5 dívek) s věkovým průměrem 14,5 let. Indikací bylo relabující nebo iniciálně nedostatečně odpovídající onemocnění, pro které za této situace není známá účinná standardní léčba. Všem pacientům byly v předchozím období podány protokoly standardní léčby či protokoly superkonsolidační léčby s následnou autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (AHSCT). Prognóza celkového přežití dvou let se pohybovala v rozmezí 0-20 % s tím, že bezprostřední následná délka života byla odhadována nejméně na 3 měsíce. Pacienti museli splnit kritérium skóre podle Karnofského nad 80. Rodiče byli ošetřujícím lékařem plně poučeni a s navrhovaným léčebným postupem souhlasili. Studie nebyla sponzorována ani jakkoliv kontrolována farmaceutickou firmou. Zastoupení diagnóz bylo následující: sarkomy měkkých tkání 7 krát (rabdomyosarkom 3, nediferencovaný sarkom měkkých tkání, embryonální sarkom jater a maligní schwannom), jednou Ewingův sarkom a neuroblastom třikrát. Pět nemocným byla podána chemoterapie (TPT+CYC) ve 2.-4. kompletní remisi (nejčastěji dosažené předchozí chirurgickou léčbou), třem dětem ve 3. - 4. velmi dobré parciální nebo v parciální remisi a třem nemocným byla podána v průběhu progresu základního onemocnění.

Devíti pacientům jsme podali kombinaci TPT a CYC a dvěma byla podána kombinace TPT, CYC, etoposid (viz tabulka č.3). Pro zahájení terapie jsme stanovili následující kritéria: trombocyty $\geq 150 \times 10^9/\text{litr}$ a absolutní počet neutrofilů $\geq 1,0 \times 10^9/\text{litr}$, normální jaterní a ledvinové funkce. Doba od AHSCT byla delší než 6 měsíců s plně rekonstituovanou hematopoézou. Léčebný cyklus se opakoval v 21denních intervalech, při febrilní neutropénii a sepsi jsme předpokládali týdenní odklad s redukcí dávky na 1/3. Komplexní přeshetření jsme prováděli před zahájením terapie, po dvou sériích a po ukončení léčby. Krevní obraz a biochemické parametry byly sledovány 2x týdně. V případě zjištění progresu po dvou sériích byli pacienti vyřazeni ze studie a léčba ukončena.

Způsob podání léků

Pacienty jsme hydratovali 500ml fyziologického roztoku /m² 2 - 4 hodiny před zahájením terapie. Následně jsme podali preventivně antiemetika (setronová), uromitexan (150 mg/m²), následované CYC (250 mg/m²) v 30 minutové infúzi. Po jejím ukončení jsme aplikovali TPT (0,75 mg/m²) (viz graf č. 1). Etoposid (100 mg/m²), pokud byl zařazen, jsme podávali ve 2hodinové infúzi (viz graf č.2). Topotekan a cyklofosfamid jsme podávali pět po sobě jdoucích dnů. Mezi jednotlivými cykly chemoterapie jsme ordinovali růstový faktor G-CSF (Filgrastim® s.c. 1x denně 5-10 µg/kg/den). Schéma podávání chemoterapie vycházelo ze severoamerické studie POG (4).

Toxicita a hodnocení odpovědi na léčbu

Před zahájením cyklu chemoterapie a v průběhu léčby jsme monitorovali krevní obraz a biochemické parametry (frekvence 1-3x týdně, případně podle potřeby častěji). Toxicitu jsme hodnotili podle WHO klasifikace.

Kompletní remise byla definována nepřítomností jakýchkoliv klinických známek onemocnění po dobu nejméně 4 týdnů. Parciální remise (PR) bylo dosaženo pokud objem nádoru regredoval o více než 50 %, ale méně než 25 % a bez přítomnosti jakékoliv progresu či vzniku nových metastáz. Stav onemocnění klasifikovaný jako stacionární (SD) znamenal zmenšení nebo zvětšení objemu tumoru bylo menší než 25 %. Progrese onemocnění (DP) byla definována zvětšením primárního tumoru o více než 25 %, nebo vznikem nových metastáz.

Statistické hodnocení

Pro malý počet pacientů byly při zpracování dat použity pouze základní statistické funkce popisující soubor (průměr, min, max, median).

Tabulka č. 1

sledované období	1/97-12/98
počet pacientů	11
pohlaví m/f	6/5
věk (avg (min-max) [roky])	14,5 (10-20)
diagnóza	
neuroblastom	3
rabdomyosarkom	3
nediferencovaný sarkom	2
embryonální sarkom jater	1
maligní schwannom	1
Ewingův sarkom	1

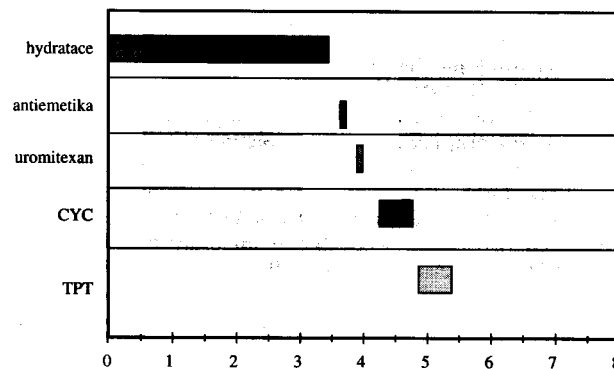
Tabulka č. 2

léčebný režim	počet pacientů	počet dní terapie
Topotekan (0,75 mg/m ² /den) CYC (250 mg/m ² /den)	9	5
Topotekan (0,75 mg/m ² /den) CYC (250 mg/m ² /den) Etoposid (100 mg/m ² /den)	2	5
počet podaných sérií [avg (min-max)]	3(1-5)	
* G-CSF podávám v dávce 5 µg/kg/den 48 hod. po ukončení chemoterapie do vzestupu ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{litr}$		

Tabulka č. 3

počet pacientů	před léčbou	po ukončení léčby	aktuální stav (počet měsíců po léčbě)
5	CR	CCR	CCR (3, 4, 5, 5, 17)
1	VGPR	DP	DP (5)
1	PR	CR	Exitus (4)
1	PR	PR	Exitus (12)
1	DP	SD	DP (11)
2	DP	DP	Exitus (5)

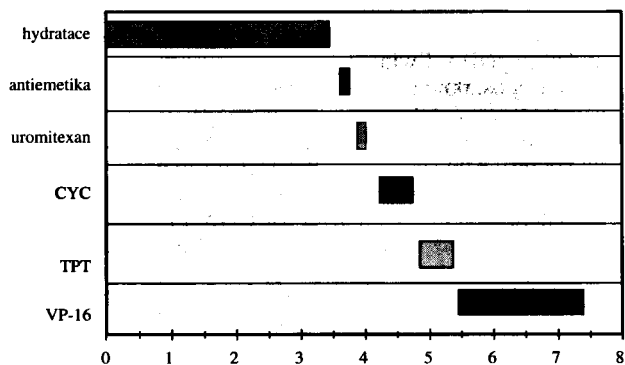
Graf č. 1: Schémata chemoterapie TPT+CYC



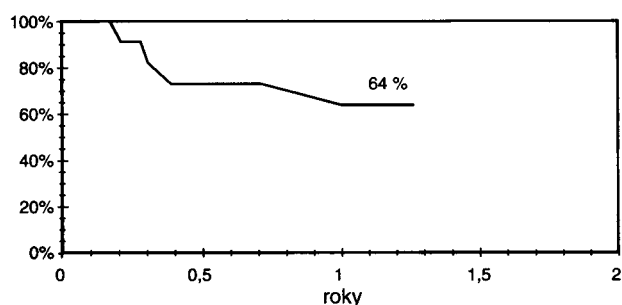
Výsledky

Z jedenácti dětí zařazených do studie byla pět podána chemoterapie ve 2.-4. kompletní remisi. Dva nemocní zahájili chemoterapii ve 3.-4. velmi dobré, resp. dobré parciální remisi a u 3 dětí byla před zahájením chemoterapie prokázána progrese základního onemocnění. Průměrně jsme aplikovali 3 cykly chemoterapie (v rozmezí 1-5 cyklů) (viz tabulky č.1-2). U jedné těžce předléčené pacientky s neuroblastomem jsme

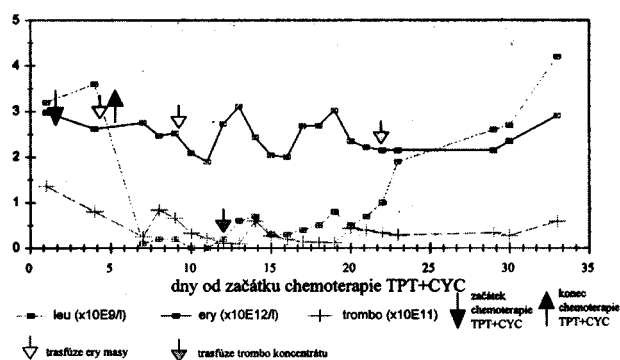
Graf č. 2: Schémata chemoterapie TPT+CYC+VP-16



Graf č. 3



Graf č. 4

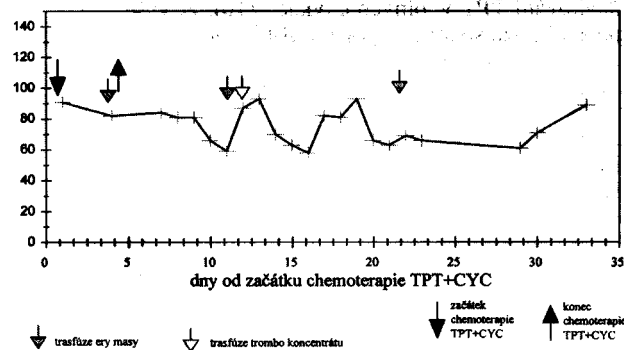


léčbu přerušili a ukončili již po 1. sérii z důvodů další progresse. U druhého pacienta jsme z téhož důvodu ukončili léčbu po 2. cyklu. Graf č. 3 ukazuje celkové přežití pacientů. Pět pacientů zůstává po ukončení léčby v kompletní remisi, která byla navozena radikálním odstraněním tumoru nebo zbývající metastázy (2 pct), nebo amputací postižené končetiny (3 pct). Dvě děti žijí se známkami progresse. Čtyři pacienti zemřeli progresí základního onemocnění (viz tabulka č. 3). Hematologická toxicita gradu III. a IV. byla pozorována u tří pacientů, ale pouze v jednom případě vedla k odložení 2. cyklu chemoterapie (z důvodů protrahované neutropenie $ANC < 0,5 \times 10^9/l$) a trombocytopenie $< 20 \times 10^9/l$) (viz grafy č. 4-5). U ostatních dětí hematopoéza v průběhu 21 denní pauzy mezi cykly dostatečně regenerovala a nemuseli jsme aplikaci ani odložit, ani redukovat dávky (graf 6-7). Všichni pacienti dostávali preventivně setronová antiemetika. Nausea a zvracení nepřesáhly grade 1 a 2 a nebyly důvodem ke změnám v terapii. Jiné nehematologické komplikace jsme nezaznamenali.

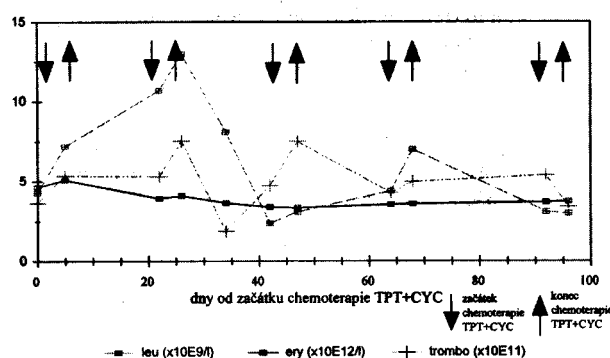
Diskuse

Topotek byl v první polovině devadesátých let předmětem řady klinických studií fáze I a II, které prokázaly, že v monoterapii nebo v kombinaci s cyklofosfamidem může být podáván v dávkách dostatečných k navození remise i u těžce před-

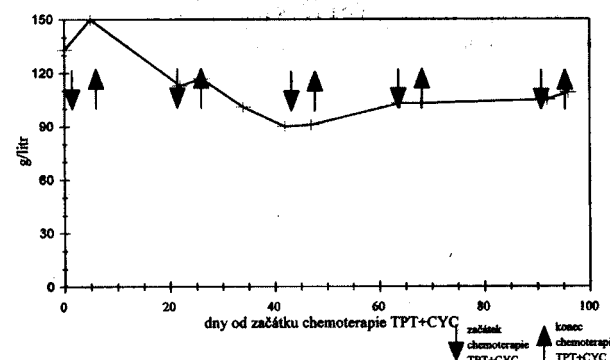
Graf č. 5



Graf č. 6



Graf č. 7



lčených pacientů. Maximální tolerovaná celková dávka byla u všech výše zmiňovaných způsobů podání obdobná a pohybovala se okolo 150 mg/m^2 , kdy dávkou limitujícím faktorem je neutropenie, částečně ovlivnitelná podáním filgrastimu. Výsledky studií s kolonie granulocytů stimulujícím faktorem (G-CSF), kde byl zjišťován myelosupresivní účinek TPT, nejsou zatím jednoznačné (9). Údaje získané Saltzem neprokazují, že by podání G-CSF zvyšovalo maximální tolerovanou dávku TPT (9). Naproti tomu výsledky jiných studií prokázaly možnost zvýšit denní dávku TPT od 2,0-2,5 do $3,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ po dobu 5 po sobě jdoucích dní při aplikaci G-CSF (7,8). Tyto studie zároveň demonstrovaly roli doby podání G-CSF. Současná aplikace cytokinu s TPT, způsobuje závažnou myelosupresi, zatímco při jeho nasazení až po ukončení podávání TPT byl stupeň myelosuprese výrazně nižší a umožnil až 2,3násobné zvýšení dávky TPT. Tato zjištění potvrzuje i studie Tubergena a polupracovníků, kde s použitím filgrastinu byla maximální tolerovaná dávka $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, zatímco bez jeho použití pouze $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (13). Pozitivní vliv podání filgrastinu v době mezi jednotlivými cykly podání TPT v kombinaci s CYC popisuje studie Saylorse a kol. (10). Filgrastin podávali v dávce $5 \mu\text{g/kg s.c.}$ do doby dosažení počtu neutrofilů

> $5 \times 10^9/l$ po dva po sobě jdoucí dny. Tím bylo možné udržet dávkování TPT v plných dávkách (10). Z výše uváděných poznatků lze soudit, že použití G-CSF u těžce předléčených dětských pacientů může být efektivní, protože umožňuje dodržet dávkování TPT a snižuje myelosupresivní účinek. Je zřejmé, že v této chvíli není možné posoudit vliv aplikace cytokinu na výsledný léčebný efekt. Doba sledování je doposud krátká a počty zařazených pacientů jsou zatím nedostatečné.

Při kombinaci s cyklofosfamidem lze po 5 dní bezpečně aplikovat dávku TPT v dávce 0.75 mg/m^2 . Následná podpůrná léčba filgrastimem se doporučuje. Parametry, při jejichž dosažení se považuje za nutné redukovat dávky chemoterapeutik, byly definovány počtem leukocytů $< 0,5 \times 10^9/l$, trombocytů $< 25 \times 10^9/l$ a nehematologické komplikace podle WHO klasifikace > grade 3. Ve svém souboru jsme zaznamenali výrazný myelosupresivní efekt, který byl důvodem odložení podání dalšího cyklu chemoterapie u jednoho dítěte. Nehematologická toxicita je nízká, jen výjimečně dosahuje grade 3,4, dominují nevolnosti a zvracení (7,10). Výhoda kombinovaného podání cyklofosfamidem s topotekanem se vysvětluje vmezežením CYC do šroubovice DNA s uvolněním velkého množství 3'-fosfatových skupin postupně opravovaných topoisomerázou I. Následné podání TPT zvyšuje počet neopravitelných zlomů a tím přispívá k výraznější cytotoxicitě. Klinickým zkoušením procházejí i odlišné režimy aplikací léku od bolusu, přes krátkodobé infuze, 120 hodinovou, resp 21 denní kontinuální infuzi (9). Je jisté předčasně hovořit s jistotou o výsledcích, které byly získány ve fázi I a II klinického zkoušení, ale zatím nebyly nalezeny výhody dlouhodobého podání TPT.

Do studie vedené Saylorsem zařadili 33 dětských pacientů s histologicky potvrzeným relapsem solidního nádoru. Průměrně podali 2 cykly (1-14) chemoterapie CYC - 250 mg/m^2 formou 30 min. infuze a TPT $0,75 \text{ mg/m}^2$ při standardní antiemetické léčbě. Odpověď zaznamenali u dvou pacientů s nefroblastomem, kteří zůstávají v CCR déle než 24 měsíců od ukončení terapie. Ze čtyř dětí s neuroblastomem pozorovali terapeutický efekt u dvou. První léčili 12 cykly chemoterapie (CYC+TPT) a nádor znovu relaboval 4 měsíce po ukončení terapie a u druhého s terapií zahájenou v PR nádor

progredoval po 12 cyklech. Parciální remise bylo dosaženo u jednoho pacienta s rhabdomyosarkomem (z 5 pct) a osteosarkomem (ze 7 pct). Stabilizace onemocnění dosáhli dále u 3 dětí (z pěti) s Ewingovým sarkomem/PNET, dvou pacientů s osteosarkomem, a po jednom nemocném s fibrózním histiocytomem a rhabdomyosarkomem (7).

Studie Children's Cancer Group prezentovaná na ASCO meetingu popisuje podání samotného TPT u 146 pacientů s rekurentními/relabujícími solidními nádory. Ze 40 dětí s neuroblastomem dosáhlo parciální remise 6 (15%), u 12 dětí (30%) se choroba stabilizovala a 22 pacientů na léčbu nereagovalo. Zcela negativní zkušenosti s topotekanem popsali u pacientů s osteogenním sarkomem, hepatoblastomem a nefroblastomem. Na léčbu nereagoval ani jeden (1).

Yeung a Wong prezentovali předběžné výsledky při použití kombinace inhibitorů topoisomerázy I a II při léčbě solidních nádorů. Pacientům byly podány 3 a více cyklů chemoterapie sestávající z kombinace TPT a liposomálního doxorubicinu (Doxil). Předběžné výsledky ukazují na možné zlepšení léčebné odpovědi u těžce předléčených nemocných se sarkomy měkkých tkání a karcinomy močového měchýře a ledvin (11).

Na rozdíl od výše uvedených studií byli do našeho souboru zařazeni pacienti, kteří chirurgickou léčbou dosáhli kompletní remise. Zdá se, že u těchto nemocných měla chemoterapie TPT+CYC příznivý účinek. Je nepochybné, že k definitivnímu posouzení významu terapie topotekanem bude nutné připravit a realizovat rozsáhlou randomizovanou studii.

Závěr

Námi zaznamenané výsledky je nutné považovat za předběžné, informativní, doba sledování od ukončení léčby je zatím krátká. Nicméně platí, že toxicita topotekanu v kombinaci s cyklofosfamidem nebo etoposidem není mimořádně vysoká a považujeme ji za akceptovatelnou. Vzhledem ke skutečnosti, že za posledních dvacet let nebylo dosaženo v léčbě většiny recidivujících, přitom iniciálně adekvátně léčených solidních nádorových onemocnění zásadního pokroku, považujeme své i v zahraničí předběžně referované údaje za nadějně, zasluhující dalšího intenzivního studia, nejlépe v rámci prospektivních randomizovaných studií.

Literatura

1. Frangoul H., Ames M. M., Reid J. M., Krailo M., Seibel N., Steinherz P., Whitlock J., Holcenberg J.: Phase I Study of Topotecan Administered as A 21-Day Continuous Infusion in Children with Recurrent Solid Tumors. A Report From the Children's Cancer Group (CCG). Departments of Pharmacology and Oncology Mayo Foundation and Children's Cancer Group, Arcadia, CA. ASCO meeting 1998 abstract no 723.
2. Jurgens H.: Recent advances in childhood cancer. Eur.J.Cancer 33:15-22,1997.
3. Kavan P., Kabičková E.: Pokroky dosažené v léčbě nádorů détl a mladistvých. Lékařské listy, 39,3 - 4,1998.
4. Liu L. F.: DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. Ann. Rev. Biochem. 38:351-375, 1989.
5. Mattern M., Hofmann G. A., McCabne F. L.: Synergistic cell killing by ionizing radiation and topoisomerase I inhibitor topotecan. Cancer Res. 51: 5813-5816, 1991
6. Rankin C, Budd G. T., Hutchins L., Antman K.: SWOG 9518: Phase II Trial of Continuous Infusion Topotecan In Patients (PTS) with Advanced Soft Tissue Sarcomas (STS). The Southwest Oncology Group, San Antonio, TX. ASCO meeting 1998 abstract no 2011.
7. Rowinski E., Sartorius S., Grochow L. B. et al.: Phase I and pharmacology study of topotecan, an inhibitor of topoisomerase I, with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF): toxicologic differences between concurrent and post-treatment G-CSF administration. Proc ASCO 11:284,1992.
8. Rowinski E., Grochow L. B., Sartorius S. et al.: Phase I and pharmacology study of high doses of the topoisomerase I inhibitor topotecan with granulocyte colony-stimulating factor in patients with solid tumors. J. Clin. Oncol. 14:1224-1235,1996.
9. Saltz L., Sirott M., Young C. et al.: Phase I clinical and pharmacology study of topotecan given daily for 5 consecutive days to patients with advanced solid tumors, with attempt at dose intensification using recombinant granulocyte colony-stimulating factor. J.Natl. Cancer Inst. 85: 1499-1507,1993.
10. Saylor R. L. III, Stewart C. F., Zamboni W. C. a kol.: Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 16:945-952, 1998
11. Slichenmeyer W. J., Rowinsky E. K., Donehower R. C. a kol.: The current status of camptothecin analogues as antitumor agents. J. Natl. Cane. Inst. 85:271 -291, 1993.
12. Stewart C. F., Baker S. D., Heideman R. L.: Clinical pharmacodynamics of continuous topotecan in children: Systemic exposure predicts hematologic toxicity. J. Clin. Oncol. 12:1946-1954,1994
13. Tubergen D. G., Stewart C. F., Pratt C. B.: Phase I trial and pharmacokinetic and pharmacodynamic study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 18:352-361,1996
14. Yeung W., Wong A., Ali M.: Phase I Trial of Doxil and Topotecan in Solid Tumors. Hong Kong Sanatorium & Hospital Village Rd. Hong Kong. ASCO meeting 1998 abstract no 979.

PODÁVÁNÍ INTERLEUKINU-2 V ČASNÉ FÁZI PO AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACI KRVETVORNÝCH BUNĚK U NEMOCNÝCH S MALIGNÍMI LYMFOMY - ESKALAČNÍ STUDIE

INTERLEUKIN-2 IMMUNOTHERAPY EARLY AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION FOR MALIGNANT LYMPHOMAS -A DOSE ESCALATION STUDY

M. TRNĚNÝ, K. BENEŠOVÁ, J. SLABÝ, M. APLTAUEROVÁ, J. MARINOV*, B. PROCHÁZKA** a P. KLENER

I. INTERNÍ KLINIKA, I. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK A VFN
*ÚSTAV HEMATOLOGIE, A KREVŇNÍ TRANSFUZE, PRAHA
**STATNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV, PRAHA

Souhrn: V předkládané studii byla ověřována možnost podávání interleukinu 2 (IL-2) časně po autologní transplantaci (ASCT). Bylo zařazeno celkem 13 nemocných, hodnotitelných bylo 12. V 7 případech se jednalo o Hodgkinovu chorobu v 5 o ne Hodgkinův lymfom. Většina nemocných (9/12) byla připravována režimem BEAM. IL-2 byl podáván v dávkách 1 MIU/m², 2 MIU/m² a 2,5 MIU/m² subkutánně po hematologické restituci po dobu 28 dní. Medián zahájení aplikace byl 16,5 dne (12-28) po ASCT. Jako maximální tolerovatelná dávka byla v daném aplikačním režimu stanovena dávka 2 MIU/m², ze 3 nemocných ve stratu s dávkou 2,5 MIU/m² bylo podávání předčasně ukončeno u 2 nemocných. Nejčastější komplikací byly lokální kožní reakce u 11/12 (91,7 %), v jednom případě vedoucí k ukončení léčby. V průběhu monitorování byl zaznamenán signifikantní vzestup CD3+/HLA-DR+ lymfocytů (p 0,04), došlo rovněž k vzestupu počtu NK buněk (CD16+/CD56+) tento však nebyl významný. Pro porovnání terapeutických výsledků byly použity historické kontroly párované podle stavu při transplantaci, diagnózy, předléčení a věku. S mediánem sledování 2,3 roku v léčbě a 2,8 v kontrolní skupině byla pravděpodobnost doby do progresu (PFS) ve dvou letech jako 66,7 % (40,1-93,4, CI 95 %) ve skupině s IL-2 a 54,0 % (23,9-84,1 (CI 95%) v kontrolní skupině. Pravděpodobnost celkového přežití (OS) byla 81,8% (40,1-93,4, CI 95%) respektive 68,2 % (38,4-98,0 (CI 95 %). Lze konstatovat že aplikace IL-2 v dávce 2 MIU/m² je brzy po hematologické restituci schůdná a vede k signifikantnímu vzestupu aktivovaných T lymfocytů. V našem souboru však nevedla k prodloužení PFS ani OS.

Klíčová slova: Hodgkin, lymfom, NHL, transplantace, IL-2, imunoterapie

Summary: The feasibility of IL-2 application in the early phase after autologous stem cell transplantation (ASCT) in dose escalation fashion was studied. 13 patients were recruited, 1 was however excluded due to protocol violation (IL-2 overdose) and refusal. There were 7 pts with Hodgkin's disease (HD) and 5 with Non-Hodgkin's lymphoma. The majority of pts (9/12) were treated with BEAM chemotherapy. IL-2 was administered subcutaneously in the following doses: 1 MIU/m²/d, 2 MIU/m²/d and 2.5 MIU/m²/d for 28 days. Therapy was started immediately after hematopoietic reconstitution in the median day 16.5 (12-28) after ASCT. Dose 2 (MIU/m²/d) was found as the maximal tolerated dose. Therapy was stopped in two of three pts treated with 2.5 MIU/m²/d due to signs of capillary leak syndrome. The most frequent adverse event was local cutaneous reaction (11/12, 91.7%), this progressive reaction led to pt withdrawal in one case. A significant increase of CD3+/HLA-DR+ lymphocytes was found during IL-2 therapy (p 0.04). There was an increase of CD16+/CD56+ lymphocytes, but it was not significant. The therapeutic results were compared with a historical case-controlled group (status at ASCT pretreatment, diagnosis and age). The probability of progression free survival PFS at 2 years was 66.7% (40.1-93.4 (CI 95%) in the IL-2 group and 54.0% (23.9-84.1, CI 95%) in the control with median follow-up 2.3 year and 2.8 years respectively. The overall survival probability was 81.8% (40.1-93.4, CI 95%) and 68.2% (38.4-98.0, CI 95%) respectively. We could conclude that the MTD of IL-2 is 2.0 MIU/m²/d in this administration scheme. We were not identity able to any significant therapeutic difference between the treated and case-controlled group.

Key words: lymphoma, transplantation, Hodgkin's disease, NHL, IL-2, immunotherapy

Úvod

Jedním z největších problémů autologní transplantace krvetvorných buněk je vysoké procento relapsů (5). U agresivních lymfomů bylo jednoznačně prokázáno, že autologní transplantace vede u nemocných s chemosensitivním relapsem k signifikantně delšímu PFS i OS než standardní záchranná terapie (15). U nemocných s indolentními lymfomy bylo prokázáno po autologní transplantaci signifikantní prodloužení PFS, nicméně dosud neexistuje důkaz o prodloužení OS (17). Údaj o prodloužení celkového přežití při analýze pouze nemocných, kteří byli od začátku diagnózy léčeni na transplantacním pracovišti (Rohatiner 1998, osobní sdělení) lze považovat za ojedinělé. Za možné příčiny relapsů jsou obecně považovány přežívající nádorové buňky v organismu nemocné-

no. spočívající v neschopnosti vysokodávkované terapie je eradikovat. Dále je to chybění imunitní reakce přítomné například u alogenních transplantací a známé jako reakce štěpu proti leukémii/lymfomu (GVL). Podezřívá se rovněž přítomnost nádorových buněk ve štěpu a jejich převod nemocnému při vlastní transplantaci. Přístupy snažící se snížit počet relapsů využívají tedy všechny tyto možnosti, ať se jedná o intenzifikaci protinádorové terapie (25), čištění štěpu (7) nebo zavádění tzv. cytokiny nebo buňkami zprostředkované imunity (3,18). V naší předkládané studii jsme se rozhodli po autologní transplantaci krvetvorných buněk (ASCT) podávat Interleukin-2 (IL-2), u kterého byla prokázána aktivita u NHL i při standardní terapii (6). Pro tuto studii jsme zvolili eskalaci dávky IL-2.

Materiál a metodika

Celkem bylo do studie zařazeno 13 nemocných, transplantovaných od VIII/95 do IX/97, z nichž u jedné došlo k náhodnému předávkování úvodní dávky ($4 \text{ MIU}/\text{m}^2$) a vzhledem k febrilní reakci nemocná se rozhodla dále nepokračovat ve studii a není proto dále hodnocena. Studie byla plánována jako párovaná studie, když jako kontrolní soubor bylo vybráno 12 nemocných z celkového počtu 88, kteří nedostávali žádnou potransplantační imunoterapii a kteří se shodovali s léčenou skupinou v následujících kritériích: stav při transplantaci, věk, počet předchozích terapií, diagnóza.

Charakteristika 12 nemocných, stejně jako párovaných kontrol je uvedena v tabulce 1. Většina nemocných byla transplantována ve fázi chemosenzitivního relapsu, nebo v 1. partiální remisi (PR) po nedosažení kompletní remise (KR) po standardní indukční terapii. Pouze jedna nemocná ve skupině s IL-2 byla transplantována v 1. velmi dobré PR. Převážná většina nemocných byla připravována režimem B E A M buď standardním nebo intensifikovaným (celková dávka etoposidu $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ resp. $1600 \text{ mg}/\text{m}^2$) jak bylo popsáno dříve (25), výjimečně se jednalo o tandemovou transplantaci (2 nemocní) skládající se z podání melfalanu $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ v první fázi a režimu B E A M ve fázi druhé. Jednou se jednalo o podání přípravného režimu s celotělovým ozářením a vysokodávkovaným cyklofosfamidem ($120 \text{ mg}/\text{kg}$). Všichni nemocní byli transplantováni pomocí nečištěných periferních progenitorových buněk (PBPC) separovaných po mobilizačním režimu skládajícím se z chemoterapie s následnou aplikací granulocytové kolonie - stimulujícího faktoru (G-CSF). U skupiny nemocných léčených po transplantaci pomocí IL-2 byla tato terapie zahajována co nejdříve po hematopoetické restituci. K terapii byl použit preparát Proleukin (Chiron). Terapie byla plánována jako eskalační studie v dávkách 1;2;2,5; a $3 \text{ MIU}/\text{m}^2$ podávaných po dobu 28 dní subkutánně. Jako toxicita vedoucí k předčasnému ukončení byla stanovena toxicita gr. 3 nebo 4 dle WHO. Při dosažení této toxicity bylo nutno zařadit další dva nemocné ve stejné dávkovací hladině. Při podávání byly měřeny hodnoty T lymfocytárních subpopulací pomocí průtokové cytometrie s komerčními protilátkami Becton-Dickinson podle dříve popsané metodologie (9,23). Hodnocen byl vývoj počtu $\text{CD}3^+/\text{CD}4^+$, $\text{CD}3^+/\text{CD}8^+$, $\text{CD}3^+/\text{HLA-DR}^+$ a $\text{CD}3^+/\text{CD}(16+56)^+$ lymfocytů. Terapeutické výsledky byly srovnány s kontrolní skupinou, když sledovanými parametry byla toxicita a dále období do progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS). Medián sledování přežívajících nemocných z léčené skupiny byl 2,3 roku (1,2-2,9). Medián sledování nemocných z kontrolní skupiny byl 2,8 roku (0,7-4,5).

Pro statistickou analýzu byl použit dvouvýběrový Studentův t-test, ANOVA, Coxova regresní analýza a Kaplan-Maierův model. Interval spolehlivosti (CI) byly počítány pro 95% spolehlivost.

Výsledky

I. Výsledky transplantační terapie

Ve sledované skupině došlo k přihojení v neutrofilech ($>0,5 \times 10^9/\text{l}$) v den 10(9-12) v trombocytech ($>20 \times 10^9/\text{l}$) v den 9 (8-15). Ve skupině kontrolní to bylo ve dnech 11 (9-20) respektive 10,5 (8-32). Z hlediska peritransplantačních komplikací byla nejčastější komplikace vyššího stupně (3 nebo 4) dle WHO mucositis, která byla pozorována u 5 nemocných (41,7%) ve sledované skupině a u 6 nemocných (50%) ve skupině kontrolní. Jako nejlepší výsledek byla po transplantaci potvrzena KR u 6 nemocných (50%) a PR u zbývajících 6 (50%). Ve skupině kontrolní to byla KR u 8 nemocných (66,7%) a PR u zbývajících 4 (33,3%).

II: Podávání IL-2 - tolerance a toxicita

Aplikace IL-2 byla zahajována po dosažení počtu neutrofilů $>1,0 \times 10^9/\text{l}$ a trombocytů $>50 \times 10^9/\text{l}$. Dávkování probíhalo

Tabulka 1: Charakteristika nemocných léčených pomocí IL-2 v potransplantačním období a srovnání se skupinou kontrolní

skupina	IL-2	kontroly	významnost rozdílu (p)
n	12	12	
ženy/muži	7/5	4/8	ns
diagnosa	Hodgkinova choroba	7	ns
	NHL	5	ns
	nízce maligní	0	
	střední stupeň mal.	3	
	vysoký stupeň mal.	2	
věk (průměr let)	32,5(21-55)	33,2(18-49)	ns
Stav při transplantaci			ns
	I.PR	4	
	chemosenzitivní relaps	6	
	chemoresistentní onemocnění	2	
Počet předchozích linií terapie	S 2	6	ns
	23	6	
Transplantační režim			ns
	BEAM (200/400)	11	
	tandemová HDT	1	
	jiný režim	0	
periferní krvetvorné buňky	12	11	
počet $\text{CD}34^+/\text{CD}117^+$ /kg	8,0(4,6-24,9)	7,4(1,2-18,5)	ns
počet $\text{CFU-G.M} \times 10^3/\text{kg}$	5,9(0,5-6,7,5)	10,2(0,7-52,0)	ns
přihojení v den			
	v neutrofilech ($>0,5 \times 10^9/\text{l}$)	11(9-20)	ns
	v trombocytech ($>20 \times 10^9/\text{l}$)	10,5(8-32)	ns

Tabulka 2: Nežádoucí účinky po podávání IL-2

komplikace	počet pacientů	%
celkem nemocných	12	100%
subfebrilie	4	33,3%
horečky	3	25,0%
kožní reakce	11	91,7%
hematol. toxicita	1	8,3%
zimnice, třesavka	2	16,7%

formou subkutánní aplikace po dobu 28 dní. Medián zahájení podávání IL-2 byl 16,5 dne po převodu (12-28). Při zvyšování dávek IL-2 jsme dospěli k dávce $2,5 \text{ MIU}/\text{m}^2$. U 1 nemocné došlo k chybnému podání (dostala dávku $4 \text{ MIU}/\text{m}^2$) a nemocná se rozhodla studii ukončit. Hodnoceno bylo tedy jen 12 nemocných. Výskyt nežádoucích účinků shrnuje tabulka č. 2. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly kožní lokální reakce, která spočívala v zánětlivé induraci okolí místa vpichu, kde se po několika dnech vytvořila tuhá uzlík, který za několik týdnů kompletně zregredoval. Rozsah velikost lokální reakce u 5 nemocných přesáhla 5 cm v průměru a u jednoho nemocného došlo k rozsáhlému otoku, který byl nakonec důvodem ukončení terapie. Febrilní reakce byly tolerovatelné s podáváním paracetamolu. U 3 nemocných celkem bylo nutno podávání IL-2 ukončit z důvodů toxicity, jedna nemocná ($2,5 \text{ MIU}/\text{m}^2$) se rozhodla studii ukončit pro dušnost se suspekci na capillary leak syndrom, který však nebyl prokázán stejně jako jiná objektivní příčina dušnosti. U dvou dalších nemocných bylo podávání ukončeno jednak z důvodu rozsáhlé kožní reakce a u dalšího z důvodu počínajícího capillary leak syndromu. Počty nemocných i údajem o přerušení ukazuje tabulka č. 3. Za maximální tolerovatelnou dávku při daném systému podávání byla tedy považována dávka $2 \text{ MIU}/\text{m}^2$.

III: Laboratorní měření lymfocytárních subpopulací

Při měření byla pozorována značná interindividuální ale i v průběhu sledování intraindividuální variabilita. Nepozoro-

Tabulka 3: Počty nemocných v jednotlivých dávkovacích úrovních a předčasné přerušení

dávka	počet pacientů	předčasné přerušení	důvod ukončení
1 MIU/m ²	4	0	
2 MIU/m ²	5	1	kožní toxicita
2,5 MIU/m ²	3	2	v.s. capillary leak sy

Tabulka 4:

Vývoj počtu lymfocytárních subpopulací v průběhu podávání IL-2

dny	CD4+/3+ (x10 ⁶ /l)		CD8+/3+ (x10 ⁶ /l)		CD3+/HLA-DR+ (x10 ⁶ /l)		CD56+/16+ (x10 ⁶ /l)	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
1	0,41	0,24	0,82	0,36	0,16	0,47	0,42	0,22
8	0,32	0,16	0,48	0,16	0,23	0,26	0,46	0,32
15	0,42	0,13	0,71	0,32	0,52	0,33	0,69	0,41
22	0,36	0,21	0,78	0,29	0,61	0,26	0,81	0,44
29	0,38	0,24	1,93	1,22	0,65	0,21	0,83	0,66
36	0,75	0,36	3,44	1,93	0,62	0,43	1,45	0,94
43	1,04	0,66	2,12	1,22	0,73	0,48	0,71	0,42

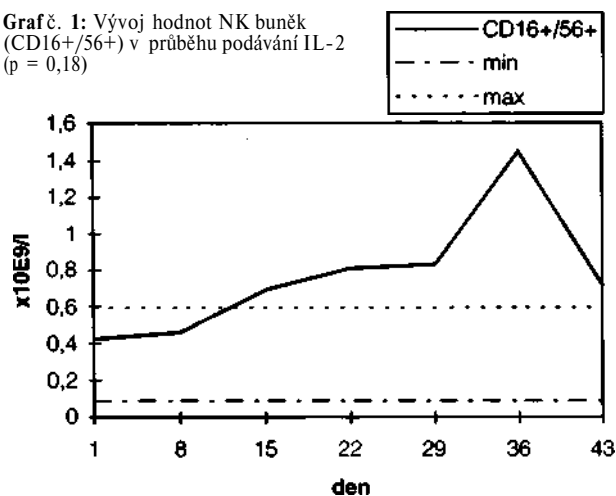
x průměr, SD směrodatná odchylka

vali jsme signifikantní rozdíl mezi jednotlivými skupinami nemocných na odlišných dávkách IL-2. Proto jsme hodnotili celou skupinu dohromady. Výsledky jsou zobrazeny v tabulce č.4. Ve skupině CD3+/CD4+ a CD3+/CD8+ jsme nepozorovali žádné signifikantní změny v průběhu podávání IL-2, pouze ve skupině CD8+ lymfocytů došlo při a po ukončení aplikace IL-2 k nárůstu jejich počtu. Trend ke vzestupu jsme pozorovali ve skupině přirozených zabíječů (NK buněk), kdy v průběhu podávání došlo téměř ke zdvojnásobení jejich počtu, nicméně vývoj nebyl statisticky významný (graf č. 1). Jediný významný trend v průběhu aplikace IL-2 byl pozorován ve vývoji počtu aktivovaných lymfocytů (CD3+/HLA-DR+), kde došlo k několika násobnému vzestupu této subpopulace lymfocytů (p 0,04) (graf č.2)

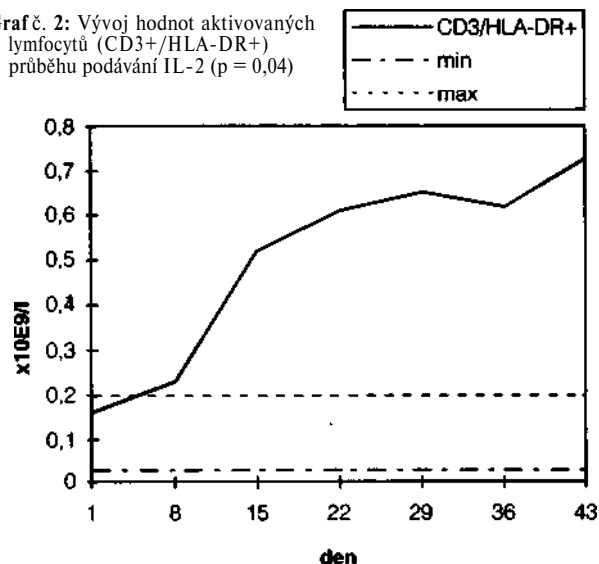
IV. Výsledky léčby

S mediánem sledování 2,3 roku u přežívajících nemocných došlo v sledované skupině k 5 relapsům (41,7 %) s mediánem 9 měsíců od transplantace. Pouze k jedinému relapsu došlo za dobu delší než 12 měsíců od transplantace (26 měsíců). Pravděpodobnost PFS byla ve 2 letech stanovena jako 66,7 % (40,1-93,4, CI). Za dobu sledování zemřely 2 nemocné

Graf č. 1: Vývoj hodnot NK buněk (CD16+/56+) v průběhu podávání IL-2 (p = 0,18)



Graf č. 2: Vývoj hodnot aktivovaných T lymfocytů (CD3+/HLA-DR+) v průběhu podávání IL-2 (p = 0,04)

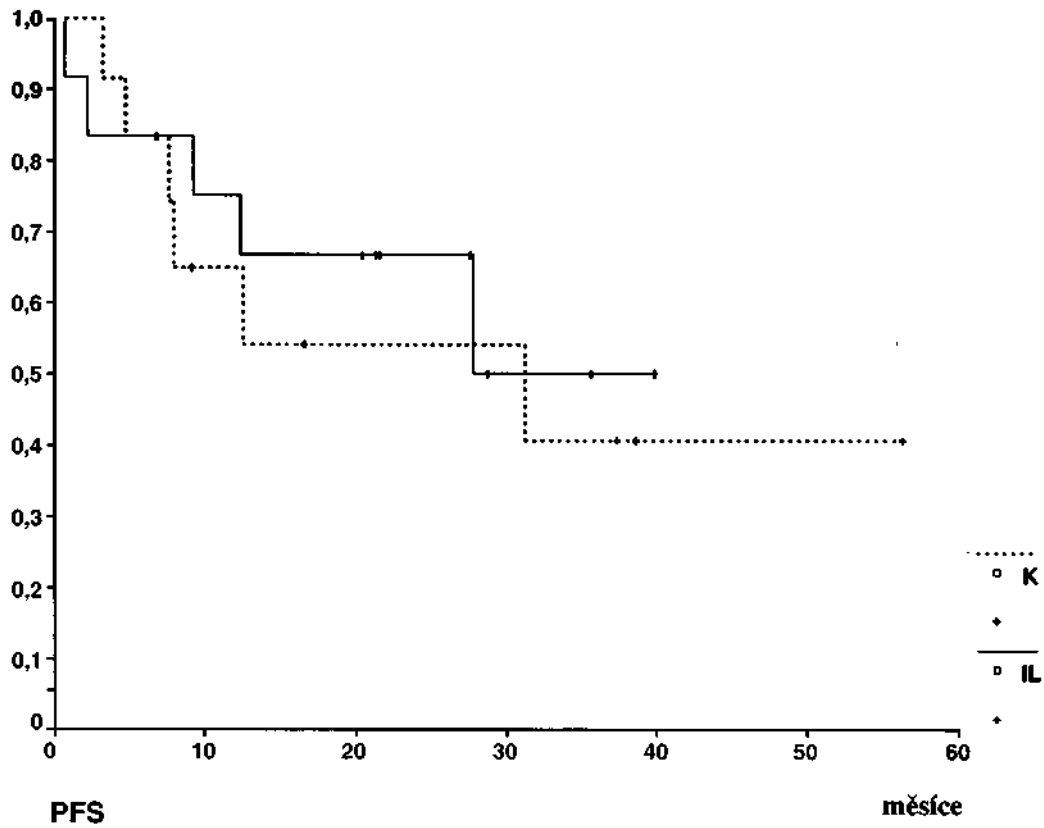


(16,7 %), obě na progresi základního onemocnění. Pravděpodobnost celkového přežití ve dvou letech byla stanovena na 81,8 % (40,1-93,4, CI). V kontrolní skupině párované v základních charakteristikách došlo s mediánem sledování 2,8 roku k 6 relapsům (50 %) s mediánem 7,5 měsíce od transplantace. K 5 relapsům došlo do 1 roku od transplantace a pouze v jednom případě došlo k relapsu za 2,5 roku od transplantace. Za dobu sledování došlo ke 3 úmrtím (25 %), ve dvou se jednalo o progresi onemocnění, v jednom případě původně Hodgkinovy nemoci byl při sekci diagnostikován ne Hodgkinův maligní lymfom postihující nitrobřišní uzliny a tlusté střevo. Pravděpodobnost PFS ve 2 letech byla stanovena na 54,0 % (23,9-84,1; CI) a pravděpodobnost OS na 68,2 % (38,4-98,0; CI). Křivky zobrazující PFS a OS a srovnávací skupinu léčenou se skupinou kontrolní jsou zobrazeny v grafu 3 a 4. Rozdíl mezi skupinami nebyl ani v jednom parametru signifikantně rozdílný.

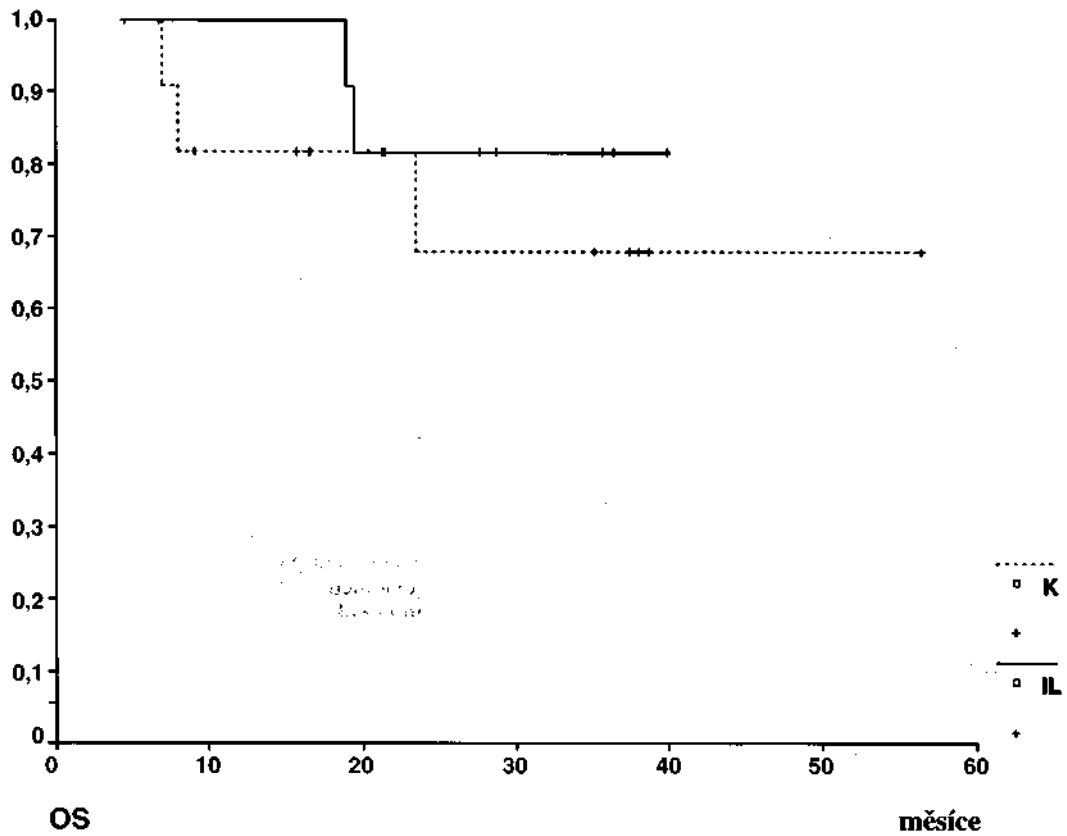
Diskuse

Zatímco v posledních letech výrazně poklesla peritransplantační mortalita pod 5 % u nemocných transplantovaných autologně pomocí periferních krvetvorných buněk, v celé naší sestavě nemocných transplantovaných na našem pracovišti pro lymfom pomocí PBPC to je 2,6% (nepublikovaná data), největším problémem zůstává vysoká četnost relapsu. Jednou z možností je imunoterapie, která v současnosti kromě použití interferonu alfa (IFN α) (1, 18, 25) je představována použitím IL-2 (4,8,14,27), nebo kombinovaným použitím IL-2 a IFN α (13). IL-2 byl úspěšně použit i v rámci terapie relabovaných NHL (6). Mechanismem působení IL-2 je korekce funkčního deficitu T buněk, kompenzace výpadku produkce IL-2, kativace NK, LAK a cytotoxických T lymfocytů (3,4,19,21). V naší studii jsme podávali IL-2 subkutánně (s.c.) brzy po transplantaci. Většina studií byla prováděna s intravenózní (i.v.) aplikací, bylo nicméně ukázáno, že s.c. aplikace co se imunologického efektu týče je rovnocenná s aplikací i.v. (12). V naší studii jsme prováděli monitorování lymfocytárních subpopulací pomocí průtokového cytometru, nebyly prováděny funkční testy. Ve shodě s dalšími se ukázalo, že počty CD3+ lymfocytů (jak CD4+ tak CD8+) se v průběhu aplikace IL-2 neměnily, vzestup nastal až po přerušení podávání IL2. Na druhou stranu přepokládaný vzestup počtu NK buněk sice byl patrný v jistém trendu, ale nebyla prokázána jeho statistická významnost. Důvodem může být i výrazná interindividuální a intraindividuální variabilita. Na druhou stranu se potvrzuje, že při nižších dávkách není vzestup tak výrazný jako při dávkách vyšších (>6 MIU/m²/d) (4,8,12, 16). V průběhu podávání jsme pozorovali jedinou statisticky

Graf 3: Doba od transplantace do progresu onemocnění (PFS) ve skupině nemocných léčených interleukinem (IL) a v kontrolní skupině (K). (p = 0,7)



Graf 4: Celkové přežití (OS) od transplantace ve skupině nemocných léčených interleukinem (IL) a v kontrolní skupině (K). (p = 0,5)



významnou změnu a to vzestupu počtu CD3+/HLA-DR+ lymfocytů zhruba na čtyřnásobek. Terapie byla celkem dobře snášena v dávkách 1 MIU/m² a 2 MIU/m² s nuceným vysazením terapie pouze u jednoho nemocného z devíti. Vysazení bylo z důvodu rozsáhlých otoků v okolí s.c. aplikace a další netolerance této léčby. Kožní změny byly po aplikaci IL-2 a IFN (10) popsány i my jsme je pozorovali celkem v 92% případů, nicméně v tomto případě byly velmi výrazné. Lze soudit, že reakce organismu na podání IL-2 závisí nejen na dávce, ale také na časovém odstupu od transplantace, časně po transplantaci jsou popsány ve vyšší frekvenci změny typu capillary leak syndromu (8,16). Sami jsme pozorovali tyto změny u dvou nemocných s dávkou 2,5 MIU/m²/d, jednalo se o dušnost, i když v jednom případě nebylo možno vyloučit ani jistý stupeň psychické nadstavby. Je zajímavé, že tyto změny nejsou příliš často pozorovány i při dávkách vyšších, ale v dostatečném odstupu od transplantace jako je tomu např. ve studii Naglerové (13), kde je používána dávka 6MIU/m²/d, ale začíná se až 3 měsíce po ASCT. V naší sestavě byl medián začátku aplikace 16,5 dnu po převodu periferních progenitorových buněk. V současné době máme sami zkušenost s aplikací IL-2 a IFN (podle výše zmíněné studie (13) a jak kožní tak systémové příznaky byly výrazně slabší (nepublikovaná data).

Přes řadu pilotních studií, studií fáze 11,(4,16,27) je dodnes nejednoznačně dokumentovaný klinický význam terapie pomocí IL-2 po autologní transplantaci pro lymfomy. V naší studii jsme z historických kontrol vytvořili párovanou kontrolní skupinu podle stavu při transplantaci, diagnózy, předlčení a věku. Při srovnání výsledků obou skupin nebyl zjištěn rozdíl ani v PFS ani v OS. Jedním z vysvětlení by mohl být popisovaný fakt, že u HD se imunologický efekt IL-2 neuplatňuje tak jako u NHL, ať se již jedná o standardní podávání (6) nebo podávání (27). Proti tomu svědčí pozorování Naglera (13), který popsal obdobný efekt jak u NHL tak u HD. V této studii ovšem byl podáván IL-2 spolu s IFN (s výraznějším odstupem po transplantaci, což může souviset s již zlepšenou restaurací imunitního systému (19). Stejně tak byl popsán efekt IFN a u HD po transplantaci (1). Vzhledem k dosavadním výsledkům se jistě jeví cesta imunoterapie jako nadějná, lze se však domnívat, že nepůjde pouze cestou prosté aplikace samotného IL-2, ale spíše o kombinaci s in vitro aktivovanými LAK buňkami (11,19,28), kombinace IL-2 s IFN α (13) nebo zařazení nových látek jako je např. IL-12 či IL-15 (2,24).

Práce vznikla s podporou IGA MZ ČR 3589-3.

Literatura:

- Ascensao J. L., Miller K. B., Bilgrami S., et al.: Long-term follow up of immunotherapy with interferon (IFN) after marrow transplantation (BMT) for patients with lymphomas - Hodgkin and Non-Hodgkin. *Blood*, 88, 1996, suppl 1, 466.
- Banks R. E., Patel P. M., Selby P. J.: Interleukin 12: a new clinical player in cytokine therapy. *Br J Cancer* 71, 1995 655-659.
- Bilgrami S., Silva M., Cardoso A. et al.: Immunotherapy with autologous bone marrow transplantation: Rationale and results. *Exp Hematol* 1994,22:1039-1050.
- Bosly A., Guillaume T., Brice P. et al.: Effects of escalating doses of recombinant human interleukin-2 in correction functional T-cell defects following autologous bone marrow transplantation for lymphomas and solid tumors. *Exp Hematol* 20,1992,pp 962-968.
- Fielding A., Pearce R., Schmitz N. et al.: More than 3000 transplantations for lymphoma in EBMT registry. What can we learn? 21st Annual Meeting of the EBMT, Davos, 1995.
- Gisselbrecht C., Maraninchi D., Pico J. L. et al.: Interleukin-2 treatment in lymphoma: A phase II multicenter study. *Blood*, 83,1994, pp 2081-2085.
- Gribben J. G., Neuberger D., Freedman A. S. et al.: Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relaps after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood*, 81,1993, pp3449-3457.
- Higuchi C. M., Thompson J. A., Petersen F. B., et al.: Toxicity and immunomodulatory effects of interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Blood* 77,1991 pp 2561-2568.
- Hudson L.: Immunological Techniques in clinical medicine, in Practical Immunology, eds. Hudson L, Hay FC, Blackwell Scientific Publications, 1989, pp 442-462.
- Klapholz L., Ackerstein A., Godenhersher et al.: Local cutaneous reaction induced by subcutaneous interleukin-2 and interferon alpha-2a immunotherapy following ABMT, *Bone Marrow Transpl* 11,1993, pp 443-446.
- Klingemann H. G., Eaves C. J., Barnett M. J., et al.: Transplantation of patients with high risk acute myeloid leukemia in first remission with autologous marrow cultured in interleukin-2 followed by interleukin-2 administration. *Bone Marrow Transplant* 14,1994,389-396.
- Lopez-Jimenez J., Perez-Oteyza J., Munoz A. et al.: Subcutaneous versus intravenous low-dose IL-2 therapy after autologous transplantation: results of prospective, non-randomized study. *Bone Marrow Transpl* 19,1997,429-434.
- Nagler A., Ackerstein A., Or R., Naporstek E., Slavin S.: Immunotherapy with recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon-alpha in lymphoma patients post autologous marrow or stem cell transplantation. *Blood* 89,1997, pp. 3951-9.
- Negrier S., Ranchere J. Y., Philip I. et al.: Intravenous interleukin-2 just after high dose BCNU and autologous bone marrow transplantation. Report of a multicenter French pilot study. *Bone Marrow Transplantation*, 8,1991,259-264.
- Philip T., Gugliemi C., Hagenbeek et al.: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 333,1995, pp 1540-1544.
- Robinson N., Benyunes M. C., Thopson J. A. et al.: Interleukin-2 after autologous stem cell transplantation for hematologic malignancy: a phase I/II study. *Bone Marrow Transplant* 19,1997,435-442.
- Rohatiner A. Z. S., Johnson P. W. M., Price C. G. A. et al.: Myeloblastic therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 12,1994,1177-1184.
- Schenkein D. P., Dixon P., Desforjes J. F. et al.:Phase I/II Study of cyclophosphamide, carboplatin and etoposide and autologous hematopoietic stem-cell transplantation with posttransplant interferon alfa-2b for patients with lymphoma and Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 12,1994, pp. 2423-2431.
- Slavin S., Naporstek E., Or R. et al.: Immune adjuvant therapy after high-dose therapy, in High-Dose Cancer Therapy, eds Armitage JO, Antman KH, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 120-130.
- Slavin S., Nagler A., Naporstek A., et al.: Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation With Lethal Cytoreduction for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases, *Blood* 91,1998 pp. 756-763.
- Smith K. A.: Lowest dose interleukin-2 immunotherapy *Blood* 81,1993,1414-1423.
- Soiffer R. J., Murray C, Cochran K. et al.: Clinical and immunologic effects of prolonged infusion of low-dose recombinant interleukin-2 after autologous and T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation *Blood* 79,1992 pp 517-526.
- Sun T.: Technical Appendix in Flow Cytometric Analysis of Hematologic Neoplasms. Igaku Shoin Medical Publisher, 1993, pp. 206-213.
- Talmadge J. E., Kelsey L. S., Morrissey P. J., Jackson J. D.: Hematopoietic, immunologic and therapeutic properties of IL-15. *Blood*, 1998,92 suppl 1: No 1225.
- Tměný M., Slabý J., Benešová K, et al.: Intenzifikace vysokodávkované chemoterapie B E A M s autologní transplantací periferních krevtvořných buněk u nemocných s nehodgkinským maligním lymfomem. *Hematologie a Transfuziologie*, 8,1998, str3-10.
- Trněný M., Aptaurová M, Procházka B, Klener P.: Podávání interferonu alfa jako potransplantační imunoterapie u maligních lymfomů - párovaná studie. *Cas Lék Ces*, 1999, v tisku.
- Vey N., Blaise D., Tiberghien P. et al.: A pilot study of autologous bone marrow transplantation followed by recombinant IL-2 in 25 malignant lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 17,1996, Suppl. 1,621.
- Weber J. S., Yang J. G., Topalian S. L. et al.: The use of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells for the treatment of patients with Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 10,1992, pp 33-40.

sdělení

DIAGNOSTICKÉ VYUŽITÍ POMĚRU PROGESTERONOVÝCH RECEPTORŮ KU ESTROGENOVÝM RECEPTORŮM V KARCINOMECH MLÉČNÉ ŽLÁZY

DIAGNOSTICAL EXPLOITATION OF THE RATIO OF PROGESTERONE RECEPTORS IN BREAST CANCERS

HOCHMANNJ.

FARMACEUTICKÁ FAKULTA UK, HRADEC KRÁLOVÉ, KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

Souhrn: *Východiska:* Pro správné vyhodnocení poměru progesteronových ku estrogenovým receptorům z hlediska hranic mezi jednotlivými prognostickými skupinami pacientek je nutno poznat zákonitosti, kterými se tento poměr řídí. Navíc, nekonstantní množství bílkovin v karcinomech prsu může vnášet chyby do rozhodování o cytosolové pozitivitě jak u estrogenových tak u progesteronových receptorů. Řešili jsme tedy otázku diagnostické využitelnosti poměru progesteronových ku estrogenovým receptorům, neboť tímto zlomkem se vykrátí variabilita množství bílkovin. Navíc, pomocí grafu věkové závislosti tohoto zlomku jsme se pokusili zviditelnit a tím eliminovat vliv věku na koncentraci estrogenových receptorů. *Typ studie a soubor:* Provedli jsme studii klinických výsledků estrogenových a progesteronových receptorů u souboru pacientek z Pardubic a okolí (Česká Republika) s použitím základních statistických metod. *Metody a výsledky:* V každém mammakarcinomu jsme vyšetřili jak estrogenové tak progesteronové receptory pomocí radioreceptorové analýzy homogenátu. Vzájemné matematické vztahy obou receptorů v každém nádoru jsme porovnávali v různých typech grafů. Analyzovali jsme, zda se jednotlivé body z našeho statistického souboru pacientek seskupují do charakteristických pásem. Zjistili jsme, že naše výsledky umožňují nejen potvrdit závěry jiných autorů o přímé závislosti koncentrace progesteronových receptorů na estrogenových receptorech v nádorech, ale i odhalit vliv věku na tuto závislost a navíc i oddělit vliv bílkovin od poměru progesteronových ku estrogenovým receptorům. Klíčovým údajem k řešení této problematiky je věk pacientek. Věkově nerozdělený soubor a ani rozdělení výsledků (pouze) na premenopauzální a postmenopauzální zdaleka není u některých pacientek dostačující pro diagnózu (+), či naopak (-) u estrogenových receptorů. Z téhož důvodu není dostačující pro posouzení poměru progesteronových ku estrogenovým receptorům. Pouze zohlednění plynulé věkové změny umožňuje posoudit správně receptorový stav. *Závěry:* Podařilo se nám zaujmout takový přístup k řešení této problematiky, ze kterého lze upřesňovat diagnózu u jednotlivých pacientek. Lze se tak vyjádřit k fibroprodukcii, nekrotizaci, nebo naopak k vlivu koncentrace pohlavních steroidních hormonů, tvořených ve vaječnicích nebo v intersticiu nádorů. Podle toho lze uvažovat o modifikaci terapie některých pacientek nebo o dalším vyšetřovacím postupu. Hlavní význam pro zjednodušení přístupu má výpočet poměru progesteronových ku estrogenovým receptorům a porovnání výsledků tohoto zlomku s hodnotami, příslušujícími dotyčné věkové kategorii. Lze jej doporučit i pro vyšetření metastáz. Avšak pro nádor s průměrnou histologickou strukturou nelze opomíjet také věk skutečnosti jako např., že nedostatečně vysoké hodnoty obou receptorů mají větší diagnostický význam než jejich poměr.

Summary: *Background:* It is necessary to understand the rules by which the ratio of progesterone over estrogen receptors is directed to correctly evaluate this ratio from the point of view of boundaries between different prognostic groups of patients. In addition, non-constant amounts of proteins in breast cancers can cause errors at examination of cytosolic positivity of both, estrogen and progesterone receptors. For this reason, we examined the question of diagnostics exploitation of the fraction of progesterone receptors over estrogen receptors because by this ratio the variability of protein amount can be shortened. In addition, we tried to eliminate the influence of age on the concentration of estrogen receptors by visualization of this influence using graphs of age-relationship of the fraction progesterone over estrogen receptors. *Designs and Subjects:* We performed the study of clinical results of estrogen and progesterone receptors in the group of patients from Pardubice and surroundings (Czech Republic) with the use of simple statistical methods. *Methods and results:* We examined both estrogen and progesterone receptors in each mammacarcinoma by radioreceptor analysis of the homogenate. We compared mutual mathematical connections of both receptors in each tumor. In different types of graphs we analyzed if different cases from our statistical collection of patients are arranged into characteristic line-forming groups. We ascertained that our laboratory results enable not only confirmation of conclusions of other authors about the direct relationship of progesterone receptors on estrogen receptors in the tumors, but also reveal the influence of the age on this relationship and also to detach mathematically the influence of proteins from the ratio of progesterone to estrogen receptors. The key information for solving these problems is the age of patients. Results of the receptors in the homogenate - if they are not age-sorted (or divided only as premenopausal and postmenopausal) are in the case of some patients non-sufficient and non-correct for simple diagnosis of (+) or in the contrary (-) result of estrogen receptors equipment. For this reason they are non-sufficient also for evaluation of the ratio of progesterone to estrogen receptors. Only taking into consideration the continuous change caused by the age enables to evaluate correctly receptor equipment of tumors. *Conclusions:* We are successful in taking of such mathematical approach (for the solving of these problems, thereby it is possible to make more strong and more detailed diagnostics of individual patients. By this approach it is possible to take the standpoint to the possibility or amount of the fibroproduction, necrotization, or in the contrary to the influence of the concentration of sex steroid hormones which are formed in the ovaries or in the interstitium of breast cancers. Using this it is possible to decide about a modification of therapy of some patients or about the use of subsequent examinations. The calculation of the ratio of progesterone receptors to estrogen ones and comparison of the result of this ratio with the values typical for the age of each patient is most important for simplified approach. It is possible to suggest the suitability of this ratio also for the examination of metastases. Nevertheless, for instance such information must not be neglected at the cancer with mean histological structure, which inform about insufficient concentrations of both receptors. In such cases, their concentrations are of greater significance than their ratio.

V závislosti na množství estrogenových a progesteronových receptorů (ER a PR) v karcinomech prsu je rozhodováno o hormonální terapii pacientek. Pro správné vyhodnocení poměru progesteronových ku estrogenovým receptorům z hlediska hra-

nic mezi jednotlivými prognostickými skupinami je nutno poznat zákonitosti, kterými se tento poměr řídí. Značného pokroku v této problematice dosáhli autoři, využívající u každé pacientky kombinaci výsledků biochemického vyšetření

s imunocytochemickým nebo imunohistochemickým. Imunohistochemická detekce dává výsledky obecně shodně s výsledky biochemickými, ale u některých pacientek dochází k výjimkám. Vysvětlujeme je tím, že kvantifikace je u imunohistochemie prováděna především na základě % buněk, pozitivních na receptory a často nedostatečně zohledňuje intenzitu buněčné positivity. U prací, používajících naopak biochemii cytosolu se nám zase nepodařilo najít snahu o vývoj korekce, která by důsledně zohledňovala % buněk, pozitivních na receptory. O takovou jsme se pokusili v naší minulé práci (3) upozorněním na adekvátnost náhrady % pozitivních buněk poměrem k věkovým mediánům cytosolové positivity. Hurlimann a spol. (5) uvádí, že všechny jejich ER a zároveň PR biochemicky negativní a imunohistochemicky pozitivní případy byly nádory se silnou desmoplastickou reakcí, která vysvětluje negativní biochemický test. Pokud šlo (nezávisle na ER) pouze o PR imunohistochemicky negativní a biochemicky značně pozitivní případy, jednalo se o nádory žen starších 60 let. Tento autor uvádí, že v těchto případech by mohlo rozdíly mezi metodami vysvětlit velmi nízké množství cirkulujícího progesteronu. Navíc uvádí, že i v případě ER, u těch pacientek, které byly imunohistochemicky negativní a zároveň biochemicky pozitivní šlo o nejstarší věkovou skupinu 65-80 let. V souvislosti s tím upozorňuje na důležitost endogenních estrogenů (produkovaných ve vaječnících), kterou dokumentuje faktem, že imunohistochemie ER detekovala stejné procento pozitivních nádorů ve všech věkových skupinách, kdežto biochemie cytosolu vykazuje častější pozitivitu u starších žen. Lze doplnit, že citovaný autor používal jednotné rozhraní biochemické positivity pro všechny věkové skupiny a že z hlediska krevní hladiny estrogenů - v naší předchozí práci, zaměřené na věkový nárůst ER nabádáme k odstoupení od tradice jednotného prahu biochemické ER positivity cytosolu a k používání plynule s věkem se měnícího prahu, který doporučujeme posunout u nejstarších pacientek k hodnotám, nezvykle vzdáleným od pacientek mladých (3).

Jestliže je interpretace výsledků vyšetření receptorů v nádorech prsu komplikována rozdílnou tvorbou hormonů ve vaječnících, pak považujeme za nedostatečné používat (pro různé věkové kategorie) neměnné rozhraní pro rozlišení mezi ER (+) a (-). Ani skokově se měnící rozhraní, odlišující navzájem jen pre- a postmenopauzální pacientky nepovažujeme za dostačující (4). Místo toho je nutno hledat a vylepšovat důslednou plynulou věkovou korekci - a to nejen pro rozhraní, ale i pro význam vzdálenosti od rozhraní mezi (+) a (-) u každé pacientky. Narozdíl od histochemie je vliv věku na biochemické vyšetření homogenátu výraznější, ale příznivější, zejména mnohem lépe kvantifikovatelný.

Navíc je ale biochemické vyšetření komplikováno především nekonstantní koncentrací bílkovin. Pokud však bychom dali ER a PR vztažené na hmotnost bílkovin do vhodného poměru, vznikne složený zlomek, ve kterém se vykrátí chyby z nežádoucího rozptylu koncentrace bílkovin. V této práci se tedy zabýváme možnostmi korekce na věk a na variabilitu proteinu u našich pacientek, neboť si od toho slibujeme výrazně přesnější posouzení receptorového stavu a přesnější dodatečný náhled na terapii těchto nádorů.

Materiál a metody

Vyšetřovány byly excize z mammakarcinomů pacientek z regionu spadajícího do radioterapeutické péče pardubické nemocnice. Pacientky lze charakterizovat jako soubor bez významné příměsi genofondu mimoevropských národností a bez pacientek černošského a mongolského původu.

Vyšetření byla provedena na Výzkumném ústavu organických syntéz Pardubice - Rybitví v letech 1993 -1994 a jsou charakterizována jednotným způsobem zpracování se stejným personálním obsazením laboratoře.

Po homogenizaci na přístroji Ultraturax (IKA Werke) a po ultracentrifugaci ve vakuové chlazené centrifuze VAC 600 (Janetzki) byla provedena radioreceptorová analýza, využívající ³H estradiol a analog progesteronu ³H ORG.2058 (Amers-

ham) a dále aktivní uhlí. Pomocí Scatchardova výpočtu bylo stanoveno množství receptorů a vztaženo ke koncentraci bílkovin v cytosolu.

Ze souboru byly vyloučeny vzorky, zpracovatelné jen pro orientační výsledek (např. malé množství tkáně). Po této revizi byly pro studium grafické závislosti použity výsledky 147 pacientek. Soubor nebyl selektován podle stupně pokročilosti choroby, ale nebyly v něm pacientky, léčené před operací Tamoxifenem.

Soubor výsledků jsme rozčlenili na tři menší databáze podle věku pacientek (do 50 let, 51-65, nad 65) a vyloučili jsme nulové hodnoty PR, které by znemožňovaly následující logaritmické zpracování. Rozložení hodnot PR i ER bylo přibližně logaritmicko-normální a proto jsme statistické zpracování výsledků prováděli takto: Každý z těchto podsouborů zvlášť jsme srovnali vzestupně podle ER a pro jedenáctičlenné sousední hodnoty PR vypočítali překrývající se průměry ln PR. Ty jsme pak odlogaritmovali a tak jsme je vrátili do oboustranně lineární osové soustavy. Tyto výsledky ze všech tří podsouborů byly umístěny do společného grafu závislosti PR na ER.

Pro další matematické zpracování jsme použili opět původní nerozdělenou databázi včetně nulových PR i ER hodnot (nahrazených číslem 0,01) a srovnali jsme ji celou podle věku pacientek. Do grafu závislosti na věku jsme pak vynesli zlomek PR/ER u každé pacientky zvlášť. (Chybný by byl poměr log-PR/logER, neboť pro takový postup nemáme dostatečné odůvodnění. Sice by bylo možno takovým způsobem získat přibližně Gaussovské rozložení hodnot statistického souboru, ale každá jednotlivá hodnota, reprezentující poměr PR/ER u každého nádoru - např. 100 : 10 - by ztratila přesnost a ani odlogaritmováním by ji nezískala zpět).

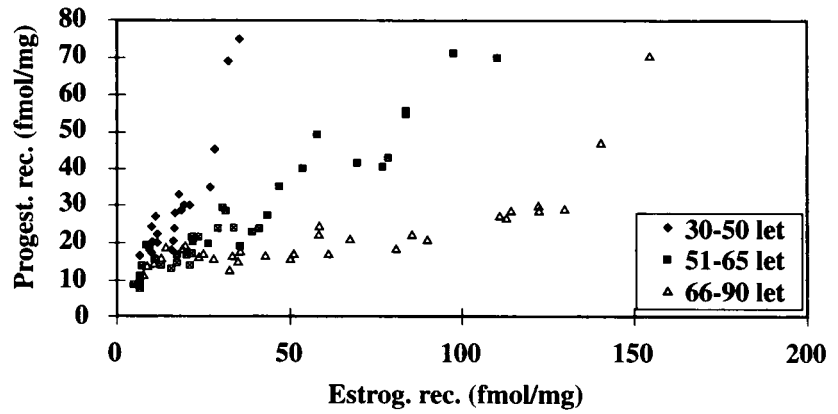
Pro graf č. 4 jsme vyloučili z hodnocení ty nádory, kde bylo buď PR nebo ER nižší než 5 fmol/mg. Cílem bylo zbavit se nepřesnosti těchto hodnot, které jsou na hranici použitelnosti biochemického vyšetření, aby mohla být přesněji proložena čára závislosti zlomku PR/ER na věku. Pro přesnější zjištění rovnice přímky a korelačního koeficientu jsme zároveň poměr PR/ER každé pacientky zlogaritmovali a použili pak lineární souřadnice, místo předchozího použití logaritmické osy y pro nelogaritmované hodnoty. Ze stejné zpřesněné databáze jsme též vyjádřili opačný poměr 1/PR/ER a bez logaritmování proložili exponenciální závislost na věku. Neuvádíme to však v grafické příloze, aby přítomností opačně popisovatelného grafu nebyla narušena jednotnost úvah v „Diskusi“. Cílem byla kontrola korelačního koeficientu (který vyšel stejně) a orientační posouzení odlehklých hodnot v lineární soustavě os. Vylepšování korelačního koeficientu vylučováním hodnot na takovémto podkladě jsme však neprováděli. Ve stejné databázi jsme též sledovali závislost samotného ER na věku, ale jen pro porovnání korelačních koeficientů bez dokumentace grafem, neboť ten byl uveden v naší minulé práci (3).

Výsledky

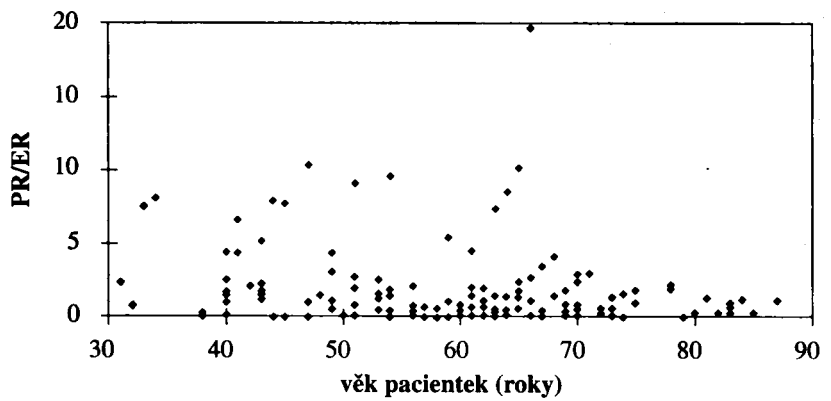
Z grafu č. 1, zobrazujícího logaritmicky zprůměrované PR u sousedních hodnot (řazených podle velikosti ER) vyplývá, že závislost v lineárních souřadnicích x a y směřuje dole k průsečíku os a že zvláště u starších pacientek se nejvíce jako přímková. U nižší části hodnot připomíná logaritmickou nebo saturační závislost a u vyšších se naopak obrací vzhůru a to u každé z věkových kategorií. Nicméně, samotný tvar považujeme zatím za statisticky nesignifikantní, nepříznivě ovlivněný vyloučením pacientek s nulovými hodnotami PR. Jím došlo (díky většinou nízkému ER v těchto nádorech) k větší vertikalizaci křivek blízko průsečíků os. Druhým důsledkem našeho postupu, zjednodušeného za účelem větší srozumitelnosti byl konečný vzestup křivek, způsobený nižším počtem pacientek s vysokými hodnotami ER. Avšak tvar z hlediska rozdílu mezi věkovými skupinami (především v rozsahu na ose x) již považujeme za signifikantně odlišný.

Tím, že byly pro graf č. 1 pacientky rozděleny podle věku do tří podsouborů, seskupily se i výsledné body do tří samostatných čar, směřujících z průsečíku os každá jiným směrem. Prud-

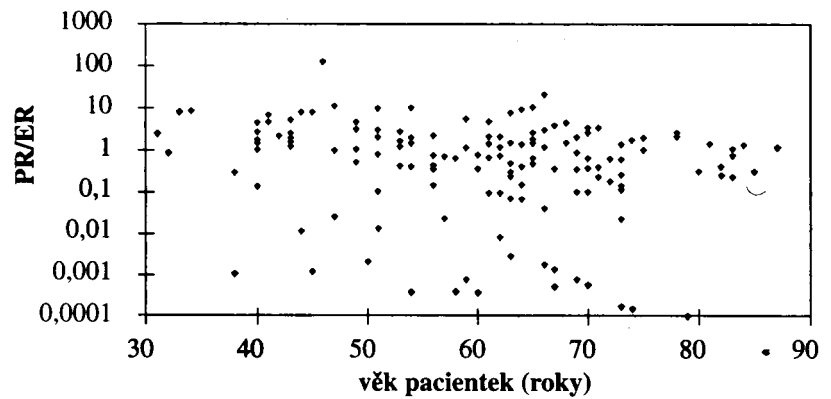
Graf č. 1: Analýza posloupnosti nádorů, řazených vzestupně podle ER ve třech věkových skupinách – odlogaritmované sousední překrývající se jednáctičíenné In průměry PR v závislosti na ER.



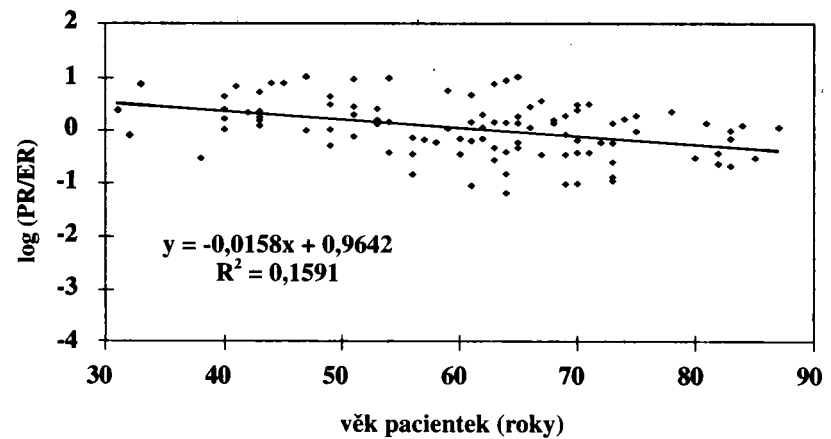
Graf. 2: Poměr progesteronových ku estrogenovým receptorům v závislosti na věku v lineární ose soustavě.



Graf. 3: Poměr progesteronových ku estrogenovým receptorům v závislosti na věku v semilogaritmické soustavě.



Graf. 4: Log. poměru progesteronových ku estrogenovým receptorům v závislosti na věku (nádory s PR nebo ER pod 5 fmol/mg vyloučeny).



čejí stoupaly u mladších pacientek. Prodloužení křivek blíže k průsečíku os by bylo proveditelné na základě našich dat, ale pro tyto okrajové hodnoty bychom museli použít méněčlenné logaritmické průměry a navíc by se v té oblasti slévaly body všech tří křivek.

V grafu (č. 2) věkového rozvoje zlomku **PR/ER** v oboustranně lineární osově soustavě se hodnoty 8 většinou sdružují do středního pásma, ale u levé a střední části grafu je i náznak pásma vysokých odlehklých hodnot. Pásmo spíše nulové není u tohoto typu grafu odlišitelné od středního pásma. Poměr **PR/ER** se snižuje s přibývajícím věkem a stejnou tendencí jeví i rozptyl. Při použití logaritmické osy y (graf č. 3) zaniká částečně markantnost rozdílu mezi nejhustším polem bodů a horními odlehklými hodnotami a naopak vynikají odlišnosti dolních odlehklých hodnot. Otázka vlivu věku na rozptyl (z předchozího grafu) byla použitím logaritmické osy y vyjasněna jako nepříliš významná. Dolní odlehklé hodnoty je třeba chápat jako z části nepřesně rozložené, neboť jsme u těch z nich, které měly nulový číselný číselník místo něho 0,01 a vliv jmenovatele jsme nekorigovali. V tomto grafu je možno předběžným odhadem vymezit hustší pásmo častěji se vyskytujících hodnot od 1 do 10 na ose y ve 30 letech, které klesá v logaritmických souřadnicích přibližně přímkovitě tak, že v 90 letech by bylo ohraničení tohoto pásma přibližně o řád níže.

Graf č. 4 dokládá, že vyloučením nízkých hodnot **ER** a **PR** (z blízkosti rozhraní mezi použitelností a nepoužitelností metodiky) bylo možno snadněji proložit přímkou v semilogaritmickém grafu. Ta má stejný směr, jak bylo naznačeno v předchozím textu. Její korelační koeficient (jako odmocnina z R^2) není sice blízky 1, ale je (alespoň o málo) příznivější u závislosti tohoto poměru **PR/ER** na věku ($r = 0,4$) než u závislosti **ER** na věku (přibližně 0,34 u téhož souboru se stejným způsobem vyloučení nízkých hodnot **ER** a **PR**). Při tom je nutno uvést, že věk se měnil v rozsahu necelého trojnásobku minima, zatímco i po vyloučení nízkých hodnot v tomto upraveném souboru se výsledek **ER** pohyboval v rozsahu osmdesátinásobku minima, **PR** v rozsahu přibližně dvě stě padesátinásobku minima a **PR/ER** v rozsahu sto padesátinásobku minima. U takto charakterizovaného souboru je nutno spoléhat na shodnost s výsledky jiných autorů více než na korelační koeficient, neboť velké dediferenčně-mutační rozpětí na ose y je dáno nádorovou povahou a věkové rozpětí souboru na ose x nelze zvětšit. Úspěšnost korekce na bílkoviny vyplývá z toho, že rozsah hodnot **PR/ER** je menší než by vyplývalo ze součtu relativních chyb **PR** a **ER**, resp. je dokonce menší než rozsah hodnot **PR**.

Diskuse

A. Příspěvek ke korelačně-regresní analýze

Ze všech tří křivek našeho 1. grafu vyplývá, že **PR** koreluje s **ER**. Tím jsme potvrdili starší práce jiných autorů (1,5, 6,7, 8, 9, 10, 11). Pouze jedna studie uvádí, že neprokázala vzájemnou závislost mezi **PR** a **ER** (2). To, že křivka pro nejmladší pacientky má nejstrmější průběh časově souvisí s ovariální produkcí estrogenů. Ty mají za následek nadměrný hormonální impuls a tím pravděpodobně i nižší tvorbu receptorů ve žláze tkáni prsu. Proto body v premenopauzální křivce se neposunují tolik doprava k vyšším hodnotám **ER** ani u nádorů s vysokými **PR**. Naopak u starších pacientek je estrogenů v krvi málo a **ER** jsou vyšší, než u mladých. Obdobné výsledky získala i Thorpeová (11), avšak svou Diskusi směřovala na spíše na poměry jaderných a cytoplazmatických **ER**.

Z našeho 1. grafu vyplývá, že všechny grafy z prací citovaných z literatury (1,7,11) mají jen globálně orientační význam, když do stejného tvaru závislosti **PR** na **ER** spojují všechny věkové kategorie v jednu čáru. Důrazně to také připomíná, jak užitečné je zříci se stereotypu, který má kořeny v používání jednotného rozhraní pro cytosolovou **ER** pozitivitu ve všech věkových oblastech. Právě věkový rozdíl v rozpětí především **ER** navzájem odděluje křivky prvního grafu a u nejstarší skupiny je v části grafu vzestup **PR** téměř nezatelný v oblasti **ER** mezi 25 a 125 fmol/mg. V souhlasu s tím je i údaj Thorpeové (11), že korelace **PR** a jaderných **ER** je nápadně silnější u pacientek

s věkem pod 50 let než u starších. Z různých prací včetně naší předchozí práce (3) totiž vyplývá, že u starších pacientek je přímá závislost **ER** na věku tak prudká (a zvětšuje se i rozptyl **ER**), že tím může být zastřena korelace **ER** s věkově tolik neovlivnitelnými **PR**.

Proto jsme v dalších grafech vynášeli na osu x věk, aby byl přesněji vystihnut (a tím se stal eliminovatelný) jeho zkrusující vliv na řešení této problematiky. Jelikož, jak jsme uvedli v předchozích dvou odstavcích, **PR** a **ER** spolu korelují a připravujeme pro publikaci, že v jejich vztazích hraje velkou roli přímá úměrnost, vytvořili jsme z nich pro věkovou závislost zlomek **PR/ER**. Tím, jak roste **ER** v závislosti na věku (3), zvětšuje se v grafu č. 2 jmenovatel zlomku **PR/ER**. To je příčinou poklesu studovaného poměru při zvyšujícím se věku. Jako příčinu nedostatečně vysokého korelačního koeficientu jsme v kapitole "Výsledky" detailně uvedli rozsah hodnot, který je na ose y přibližně 50 krát větší než na ose x. To je zaviněno variabilitou nádorů. Jako extrémní příklad pro omezenou spolehlivost násilného formálního nasazování regresních vzorců na tuto problematiku je, že kdyby byla proložena přímkou pouze jedoletým obdobím, byla by vertikální a bez výkyvů.

Ve prospěch hypotézy, že hodnota zlomku **PR/ER** je závislá na věku svědčí převážná shodnost se závěry jiných autorů, které jsme uvedli v naší rešeršní práci (4). Našli jsme 7 autorů, kteří uvedli, že **PR** klesá (narozdíl od **ER**) se stoupajícím věkem. Dva jiní autoři sice naopak popisují věkový pokles **PR**, ale dalších 8 autorů uvádí, že **PR** je nezávislé na věku. V našich výsledcích bylo **PR** prakticky nezávislé na věku (zatím nezpracováno k publikaci). K tomu lze připojit, že druhý z receptorů (**ER**) podle většího počtu jiných autorů věkem naopak stoupá. Na základě toho lze tedy z literatury usuzovat, že zlomek **PR/ER** s věkem pravděpodobně klesá podobně, jako v našich, zde uvedených laboratorních výsledcích. Takto se domníváme, že je třeba přejít ze závislosti **PR** na hodnotách **ER** (viz 8 proti 1 citaci - na začátku této kapitoly Diskuse) k závislosti **PR/ER** na věku, aby vznikla bohatší příležitost pro statistické úvahy o literatuře (dalších 15 proti 2 odkazům o **PR** - když změny **ER** jsou prokázány ještě spolehlivěji).

B. Možnost klinického využití

Místo tří křivek je možno v grafu č. 1 uvažovat např. o deseti křivkách pro kratší věková období a o vytvoření nomogramu na tomto podkladě. Ten by byl použitelný pro kliniky s tou výhodou, že narozdíl od následujících poměrových grafů obsahuje ještě původní hodnoty **ER** a **PR**. Při tom již by z něho bylo možno vyčíst odchylky od průměrného nádoru, neboť v nomogramu by byly odlišeny věkové rozdíly ve vlivu vaječníků. Proti grafu věkové závislosti poměru **PR/ER** (ve kterém zanikne např. extrémní sklon k současným delečním mutacím **PR** i **ER** v tomto nádoru) lze u takovýchto pacientek výše uvedený nomogram pro diagnostiku preferovat. Umožňuje rozpoznat u kterých pacientek je v závislosti na věku hladina receptorů „podhraniční“ a zohlednit i nepřesnost těchto nízkých hodnot. Zjištění posunu po příslušné nomogramové věkové křivce by tedy bylo užitečné pro odhalení především % buněk negativních současně na oba druhy receptorů. To ale dává stejnou změnu jmenovatele zlomku fmol/mg jako odhalení vlivu proteinů z drobných nekróz (kde receptory jsou autolyzovány) či desmoplastického vlivu. I bez imunohistochemie však může histopatolog pomoci řešit toto dilema. (Tyto informace se opět ztratí použitím závislosti zlomku **PR/ER** na věku i kdyby šlo o současnou extrémní pozitivitu **PR** i **ER**.) Ve jmenovaném nomogramu by se ale daly jako vybočení z příslušné věkové křivky zohlednit i další odchylky od průměrného nádoru, které vysvětlujeme až v podílových grafech.

Avšak vytvoření spolehlivého nomogramu považujeme za příliš náročné - zvláště pak pokud by si ho měl sestavit každý kliník sám s ohledem na nebezpečí mezilaboratorních rozdílů. V takovém případě lze snadněji vytěžit některé informace z podílových grafů **PR/ER**. Je v nich zcela eliminován vliv bílkovin, včetně informace o tom, kolik % buněk je zároveň **PR** (+) i **ER** (+). Vyniká tedy pouze vliv **ER** na **PR**, nezátížený vari-

abilitou bílkovin. Nemusí však jít jen o míru aktivačního vlivu estrogenů, zapříčínujících tvorbu PR, ale i o zvýraznění např. poměru delečních mutací, zatěžujících buňky „mateřské“ buňky nádoru nebo některé jejich klony.

Grafy č. 3 a 4 prokázaly, že šíře středního pásma poměru PR/ER se příliš výrazně neliší v různých věkových skupinách statistického souboru. Dále lze uvažovat, že by v klinické praxi alespoň mohly být porovnávány výsledky jednotlivých pacientek vizuálně - v rámci grafu č. 4, zda a jak se vymykají ze středního pásma hustšího výskytu hodnot PR reakcí na přítomnost ER. Tak lze eliminovat zkrlesující vliv průměrně fungujících vaječnic pomocí důsledného respektování věku pacientek a šikmosti grafu č. 4. Jmenovaný graf by také mohl upřesnit diagnózu při vyšetřování receptorů v metastázách, které může být více komplikováno proměnlivým množstvím bílkovin tkáň např. lymfatických uzlin než původní nádor (mg pro určení receptorů ve fmol/mg). Z hlediska posouzení diagnostického přínosu grafu č. 4 je vhodné popis rozčlenit.

1. U abnormálně nízké hodnoty zlomku PR/ER lze zvažovat diagnózu:

a) absence či blokády PR genu, nebo naopak zvýšení vaječnickové nebo intratumorové tvorby progesteronu, které obě mohou snižovat čitatele tohoto zlomku. Lze mezi nimi rozhodnout např. tím, že při absenci PR genu nebude nádor histologicky diferencován ve směru progesteronového účinku.

b) Kromě toho by se v této nízké oblasti závislosti PR/ER na věku mohly vyskytnout i nádory, mající čítec sledovaného zlomku blízký průměru, ale mající vysoký jmenovatel. Mohlo by jít např. o zmnožení ER genu nebo o absenci zpětné vazby uvnitř buněk a výsledné neschopnosti registrovat přesycenost buňky tímto receptorem. Terapeutická kastrace v postklimakteriu by měla obdobný vliv na jmenovatele studovaného zlomku, pokud v postklimakterických vaječnicích lze uvažovat o reziduální tvorbě estrogenů a nulové produkci progesteronu.

2. Naopak u abnormálně vysoké hodnoty zlomku PR/ER:

a) Lze opět začít zvažováním možných příčin vysokého čitatele. Jde tedy např. o zmnožení PR genu v nádoru prsu, nebo naopak předčasný nástup menopauzy u mladších pacientek, což lze odlišit anamnézou. V úvahu přichází i neschopnost buněk regulovat nadprodukcii PR.

b) Jestliže u některé pacientky je naopak abnormálně nízký jmenovatel tohoto zlomku (nízké množství ER v nádoru), lze hledat příčinu příslušného receptorového stavu, ale zároveň i rychlejšího rozvoje mammarkarcinomu nejprve v ovariální hyperfunkci. Pokud by byla vyloučena gynekologickým vyšetřením, lze uvažovat i o možnosti intratumorové tvorby estrogenů. Tu by teoreticky bylo možno vyšetřit histochemicky již přímo na operačním sále nebo biochemicky v homogenátu (včetně inhibovatelnosti zúčastněných enzymů např. ionty těžkých kovů nebo látkami, vhodnými pro terapii).

3. Je-li nízký jak čítec tak jmenovatel poměru PR/ER, mohou se nádory dostat sice do středního pásu grafu č. 3, ale když jde o tak nízké hodnoty, že je ztelně ohrožena přesnost, dostanou se kamkoliv jinam. Proto je třeba je posuzovat spíše z pozice grafu č. 1. U takovýchto nádorů lze ještě provést korekci na

statisticky ohodnocenou nadprůměrnou přítomnost bílkovin nebo podprůměrné množství DNA v l g nádoru, což velmi snadno dodá biochemik. Také histopatolog (jak již bylo řečeno v diskusi k nomogramu) může přispět k upřesnění diagnózy, neboť i při značné variabilitě mikroskopického obrazu dokáže upozornit na abnormálnost změny fibroprodukce a přítomnosti nekroz. Tím lze skupinu s nízkými hodnotami receptorů rozdělit na část negativní a část falešně negativní.

C. Doplňující úvahy

Tak bylo namátkou vytypováno několik diagnostických hypotéz, které je možno vytěžit důsledným matematickým zpracováním cytosolových výsledků pouze dvou receptorů. Lze tak i upřesnit některé nerozhodné hraniční nálezy např. z histologické laboratoře. Podle těchto diagnostických kombinací lze pak různým způsobem modifikovat terapii.

Dosavadní literatura však naopak většinou používá jen informaci ER či PR (+) nebo (-) a navíc s nepřesným (jednotným pro všechny věkové kategorie) rozhraním mezi pozitivitou a negativitou. Pokud se klinický lékař tomuto zastaralému pohledu některých článků z odborné literatury neubrání, pak si položí otázku, zda jsou z praktického hlediska výhodnější PR, nebo naopak ER a které z těchto vyšetření by se dalo zrušit a nahradit např. vyšetřením jiného markeru.

Již Hurlimann a spol. (5) ale popisuje podskupinu, která se vyčleňuje jako ER (+) PR (-) a má špatnou prognózu. Navíc prokázal, že úspěšnost antiestrogenní léčby lépe koreluje u jeho pacientek s imunohistochemickou než s biochemickou pozitivitou ER, když pro rozhodnutí mezi biochemickou pozitivitou a negativitou použil stejné rozhraní - nehledě na věk. Nyní se však domníváme, že použitím přístupu s kontinuálně (věkově) se měnícím rozhraním mezi ER (+) a (-) a různými dalšími korekcemi může nabýt cytosolové vyšetření většího významu. Značnou část diagnostických kombinací, které jsme předložili v této práci, nedokáže histochemie sama tak spolehlivě poskytnout. Pokud by se podařilo náš přístup ověřit i v jiných laboratořích, vyšetření homogenátu by získalo opět na významu a bylo by možno vyčlenit více terapeutických podskupin pacientek.

Vždy jsme ale prosazovali kombinaci obou přístupů - jak biochemické vyšetření homogenátu tak imunohistochemii řezů - a to zvláště u premenopauzálních pacientek, neboť mají tak málo receptorů, že je to blízko hranice citlivosti jak biochemie tak imunohistochemie.

Dodatek

Poděkování patří především Prim. MUDr. J. Dostálové z pardubické nemocnice, která pro období, kdy bylo v sousední hradecké nemocnici vyšetření receptorů na přechodnou dobu opuštěno, iniciovala zavedení těchto metod na Výzkumném ústavu organických syntéz Pardubice - předchozím pracovišti autora. Děkuji též doc. RN Dr. V. Semeckému, CSc. z naší katedry za podporu v dořešení této problematiky. Za podnětné připomínky ze statistického hlediska děkuji doc. Klennerovi z naší fakulty. Za pečlivé zpracování excizí děkuji paní Holdíkové z VÚOS Pardubice.

Literatura

1. Bezwoda W. R., Esser I. D., Dansey R., Kessel I., Lange M.: The value of estrogen receptor and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. *Cancer*. 1991 Aug 15; 68(4): 867-72.
2. Giani C., Campani D., DeNegri F., Capotoni E., Savarese M. R., Benigni G., Incesanti M. R., Breccia M., Miccoli P., Evangelista G., Squartini F., Pinchera A.: Relationship between progesterone receptor, axillary node status and productive fibrosis in ductal infiltrating carcinoma of the breast. *Appl. Pathol.* 1989; 7(4): 225-32.
3. Hochmann J.: Vliv věku na množství estrogenních receptorů (ER) v karcinomech prsu. *Klinická onkologie (Brno)*, přijato k publikaci, 1999/1.
4. Horáčková P.: Nádorové markery - estrogenové receptory v karcinomech prsu žen. Diplomová práce - školitel Hochmann J., katedra biologických a lékařských věd, farmaceutická fakulta University Karlovy, Hradec Králové, 1997.
5. Hurlimann J., Gebhard S., Gomez F.: Oestrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP27 and cathepsin D in invasive ductal breast carcinomas. *Histopathology*. 1993 Sep; 23(3): 239-48.
6. Krieger N., King W.D., Rosenberg L., Clarke E.A., Palmer J.R., Shapiro S.: Steroid receptor status and the epidemiology of breast cancer. *Ann. Epidemiol.* 1991 Nov; 1(6): 513-23.
7. Nikolic V. D., Kanjer K., Brankovic M., Spuzic I.: Association among an autocrine paramet (EGF-R) and endocrine parameters (ER and PR) in locoregional breast cancer. *Neoplasma*. 1994; 41(3): 137-40.
8. Ruder A. M., Lubin F., Wax Y., Geier A., Alfundary E., Chetrit A.: Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Epidemiologic characteristic and survival differences. *Cancer*. 1989 Jul 1; 64(1): 196-202.
9. Seymour L., Bezwoda W.R., Meyer K.: Tumor factors predicting for prognosis in metastatic breast cancer. The presence of P24 predicts for response to treatment and duration of survival. *Cancer*. 1990 Dec 1; 66(11): 2390-4.
10. Soreide J.A., Lea O.A., Varhaug J.E., Skarstein A., Kvinnsland S.: Androgen receptors in operable breast cancer: relation to other steroid hormone receptors, correlations to prognostic factors and predictive value for effect of adjuvant tamoxifen treatment. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1992 Apr; 18(2): 112-8.
11. Thorpe S.M.: Immunological quantitation of nuclear receptors in human breast cancer: relation to cytosolic estrogen and progesterone receptors. *Cancer. Res.* 1987 Apr 1; 47(7): 1830-5.

zprávy

VÝZKUMALÉČBA HODGKINOVY CHOROBY,
ZPRÁVA Z PRACOVNÍHO SETKÁNÍ NĚMECKÉ
STUDIJNÍ SKUPINY, KOLÍN NAD RÝNEM,
ČERVEN 1999.

MARKOVÁ J.
FN - Praha-Královské Vinohady

Ve dnech 24. - 26. června 1999 se konalo v Kolíně nad Rýnem pracovní setkání Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG). Tato skupina oslavila minulý rok již 20. výročí své existence. Během této doby vytvořila čtyři generace prospektivních randomizovaných studií primární léčby Hodgkinovy choroby (HD), do kterých bylo randomizováno již téměř 7000 pacientů. 06/99 se studií 4. generace účastnilo 351 center z Německa, Švýcarska, Rakouska, Lucemburska a České republiky (38 universit, 262 nemocnic, 67 privátních praxí). V průměru přibývá v poslední době každý týden jedno nové centrum. Během posledního roku bylo do těchto nových studií randomizováno více než 900 pacientů.

Studijní setkání bylo 24. 6. zahájeno **radioterapeutickým seminářem**, kde bylo znovu hovořeno o konceptu radioterapie nových studií 4. generace. Byly probírány zvláště detaily a organizace radioterapie studií počátečních (HD 10) a intermediárních stadií (HD 11). K zhotovování plánů radioterapie pro tyto studie je pro větší přesnost vyžadována CT dokumentace iniciačního stadiu pacientů. Pro studii HD 12 (pokročilá stadia) byl vytvořen tzv. panel pro restaging po skončené chemoterapii, kam je zasílána veškerá CT i RTG dokumentace pacienta k posouzení nutnosti radioterapie bez ohledu na randomizaci (studie má 2 experimentální ramena bez radioterapie - viz dále).

Večer, před vlastním zahájením pracovního setkání DHSG se konala schůzka **studijní komise**, kde byly v úzkém kruhu diskutovány hlavní problémy celé skupiny.

Vlastní pracovní setkání začínalo 25. 6. V první části byly hodnoceny **výsledky studií 3. generace - HD7, HD8, HD9 - ukončené počátkem r. 1998. Studie HD7 (počáteční stadia):** 622 randomizovaných pacientů do dvou ramen, srovnávajících samotnou radioterapii extended field (EF) s kombinovanou léčbou, kde radioterapii EF byla předsunuta chemoterapie 2x ABVD. 25 % pacientů léčených jen radioterapii recidivuje. Studie prokázala, že tato chemoterapie signifikantně redukuje vznik recidiv, rozdíl je patrný zvláště u pacientů s histologickou diagnózou smíšené celularity. Tento histologický typ má sklon k diseminovnému abdominálnímu postižení. Je považován za rizikový faktor pozitivivity explorativní laparotomie (výsledek studií 2. generace DHSG). **Studie HD8 (intermediární stadia):** 1135 pacientů, studie řešila otázku, zda lze redukovat radioterapii EF na IF (involved field) po chemoterapii 2x COPP + ABVD. Nebyl zjištěn rozdíl ve výsledcích léčby obou ramen. Redukcí velikosti ozařovaného pole došlo však k významnému snížení vedlejších účinků radioterapie. **Studie HD9 (pokročilá stadia):** 1313 pacientů, trojramenná studie, srovnávala standardní chemoterapii COPP + ABVD (A) s chemoterapií BEACOPP v bazální (B) a eskalované formě (C). Při hodnocení v tomto roce byly potvrzeny výsledky minulých hodnocení: lepší výsledky chemoterapie eskal. BEACOPP - FTF (freedom from treatment failure) A < B < C, SV (survival) A < B = C. V rameni C je pouze 1% úmrtí na HD, je zde málo progresí onemocnění a časných relapsů, tedy je efektivní právě u pacientů, kteří mají jinak špatnou prognózu.

zu. Výsledky této studie jsou hojně diskutované na mezinárodních fórech, zvláště pro nebezpečí vzniku sekundárních malignit. Bylo uvedeno, že po léčbě recidiv (až 30 % pacientů ramene A recidivuje během 1 roku) je leukemogenní riziko též vysoké. Pravděpodobně po určité době bude počet sek. leukémií stejný v obou skupinách. Leukémie vznikají za 2 - 10 let po chemoterapii, časně indukované - již po 2 letech jsou po etoposidu, později se objevují leukémie indukované cyclophosphamidem. Chemoterapie BEACOPP má lepší výsledky než COPP + ABVD i u pacientů ve věku 50 - 65 let. U pacientů starších než 65 let jsou výsledky stejné. V současné době je chemoterapie BEACOPP adoptována EORTC skupinou pro léčbu intermediárních stadií, skupina GELA připravuje studii pro pokročilá stadia srovnávající chemoterapii 4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. s ABVD a italská skupin vedena prof. Giannim studii, která srovnává chemoterapii 2x BEACOPP esk. + 6x BEACOPP baz. je ABVD. DHSG považuje konfrontaci BEACOPP s ABVD za důležitou, určité obavy má však z toho, že pro srovnávací studie není používán originální eskalovaný BEACOPP (8x). Pozornost byla věnována také **ekonomickým otázkám**. Jsou srovnávány náklady na chemoterapii BEACOPP s náklady na COPP + ABVD a léčbu recidiv u těchto pacientů. V SRN je cena terapie BEACOPP eskal. asi 35.000 DM.

Setkání pokračovalo zprávou o nyní **aktuálních studiích 4. generace primární léčby**. Bylo zahájeno krátkým sdělením patologa z centra referenční patologie studie: při vzniku recidiv je nutná vždy histologická verifikace (mnohdy jde o NHL). Znovu byla probírána problematika současných studií, kladen důraz na přesnost diagnostiky. Je požadováno spirální CT, ve vrstvách ne více než 1 cm s dostatečným množstvím kontrastu, vyšetření tzv. plicního okna, kvalitní dokumentace CT náleží. **Současné studie primární léčby HD - 4. generace DHSG:** jsou zaměřené na minimalizaci toxicity (akutní a především dlouhodobé: kardiotoxicity, plicní toxicity, poruch fertility a vzniku sekundárních malignit) při zachování efektu léčby. Viz tabulka.

Dále bylo referováno o nově připravovaných studiích: **Diagnostika reziduální HD pomocí PET (pozitronové emisní tomografie):** je prováděna u pacientů studie HD 12, kde po skončené terapii je reziduální tumor větší než 2 cm. Nálezy

4. generace studijních protokolů primární léčby HD (DHSG)

rameno	HD10 I, II bez RF	HD11 I, IIAsRFa-d IIBsRFcd	HD12 IIBsRFa,b, IIIaIV
A standard	4xABVD + 30GyIF	4xABVD + 30GyIF	8x BEACOPP esk. + 30 Gy bulk, rez. tu
B	4xABVD + 20GyIF	4xABVD + 20GyIF	8x BEACOPP esk. OGy „
C	2xABVD + 30GyIF	4x BEACOPP + 30GyIF	4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. + 30 Gy bulk, rez, tu
D	2xABVD + 20GyIF	4x BEACOPP + 20GyIF	4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. OGy

Rizikové faktory (RF):

- velký mediastinální tumor
- extranodální postižení
- vysoká FW (>30 mm/h uB, >50 mm/h u A)
- 3a více skupin lymfatických uzlin

PET se srovnávají s nálezy CT, pozitivní nález se musí histologicky verifikovat. Standardem je však stále vyšetření pomocí CT. PET někdy pomůže rozlišit mezi aktivní a neaktivní tkání. Je to však velmi drahé vyšetření. V USA je spíše používána galiová scintigrafie. **Studie BEACOPP - EPO:** studie, ve které je používán erythropoetin alfa u pacientů léčených chemoterapií BEACOPP eskal. s cílem redukovat počet transfuzí a tím i riziko virových hepatitid. 90 % žen a 70 % mužů má v průběhu této chemoterapie anémii (tedy v průměru 68 % pacientů), která vyžaduje substituci transfuzemi erytrocytární masy. Jedná se o dvojité slepou, randomizovanou, multicentrickou studii, ve které bude placebo nebo erythropoetin (10.000 I.E. 3x týdně s. c.) aplikován maximálně 32 týdnů. Do studie mají být randomizováni pacienti mimo studii HD12.

Další část programu byla věnována **problematice léčby recidiv onemocnění.**

Prof. Schmitz referoval o výsledcích **studie HDR1:** do této studie bylo v období 2/97 do 9/97 randomizováno 148 pacientů. (4x Dexamethason - BEAM - konvenční salvage terapie versus 2x Dexamethason - BEAM + HD T následovaná ASCT). Průměrná doba sledování pacientů je 33 měsíců. FTF je u chemosenzitivních pacientů signifikantně lepší v rameni s transplantací, S V - není rozdíl mezi oběma typy léčby. Horší prognózu mají pacienti s časným relapsem a mnohočetnými relapsy.

Dále bylo referováno o současných studiích recidiv: **Studie DHAP:** mimo SRN se studie účastní některá centra v Anglii, Lucembursku a ve Francii. Po chemoterapii 2x DHAP (+ G-CSF od 3. dne) podané ve 14 denních intervalech, následuje vysokodávkovaná sekvenční chemoterapie HSCT + ASCT + radioterapie reziduálních tumorů. Bylo konstatováno, že zatím není zkušenost s léčbou relapsů po BEACOPP eskal. Relaps po BEACOPP baz. má horší prognózu než po COPP + ABVD. Další studie - **MIFAP (s fludarabinem)** je používána spíše v nových spolkových zemích (Chemnitz). **Gemcitabinová studie:** pro pacienty s mnohočetnými relapsy. Účinná, dobře tolerovaná, ale spíše **paliativní terapie**, kterou je možno podávat ambulantně s nadějí na 40% odpověď (Gemcitabin 1250 mg/m² d1, 8,15 i.v., Dexamethazon 8 mg/m² p. o. d 1,2,8,9,15, 16 (opak d 29). Po dvou cyklech této terapie restaging, při efektu se v této léčbě pokračuje do relapsu onemocnění ev. dosažení CR. Průměrně byly podány 4 cykly, ale až 11. **Alogenní transplantace (EBMT):** u pacientů do 60, let refraktérních na léčbu, u pac. s časnými relapsy s HLA identickým dárce. 2x Dexamethason - BEAM + BEAM + alio SCT. Přípravný režim CPA + TBI, ev. BU - CY jsou příliš toxické u HD, proto bude požit mírnější BEAM, předpokládá se využití GVH efektu. Do studie má být zařazeno celkem 80 pac. z různých zemí.

26. 6. pokračovalo setkání zprávou o **poruchách fertility** po chemoterapii u pacientů po chemoterapii HD ve studiích HD1 - 9 D H S G. **Azoosperie** se vyskytuje ve 100 % po chemoterapii COPP, ve 33% po chemoterapii ABVD, v 87 % po COPP + ABVD, ve 100 % po BEACOPP eskal. i baz. Pacientky výše jmenovaných studií porodily 200 dětí. U žen je infertilita reversibilní, u mužů po BEACOPP a COPP + ABVD ireverzibilní. Dále bylo referováno o způsobech dalšího **sledování dlouhodobé toxicity v nových studiích** (LENT - SOMA). Pozornost je věnována též studii **životní kvality** pacientů. Diskutovány byly též **indikace jaterní biopsie** u pac. léčených v nových studiích. U pokročilých stadií (HD12) se biopsie jater neprovádí. Indikována je jen ve studii HD10 a 11 u pacientů starších 45 let bez mediastinálního postižení, u pac, kteří mají pouze infradiagnostické postižení a u pacientů, u kterých je ALP o 25 % vyšší. U těchto pacientů je riziko postižení jater

až 30x vyšší než u ostatních. Toto vyplynulo ze studií 1. a 2. generace D H S G, ve kterých byla obligátně prováděna explorativní laparotomie.

Členové výzkumného laboratorního týmu D H S G referovali dále o **novinkách v oblasti patogenese HD:** z řezů formolem nefixovaných čerstvých preparátů uzlin postižených HD jsou pomocí mikromanipulace skleněnými kapilárami získávány jednotlivé H - RS buňky. Na těchto jednotlivých buňkách je pak prováděno molekulárně biologické vyšetření. Takto byl prokázán monoklonální rearrangement imunoglobulinových (Ig) genů a tím jejich B - buněčný původ z folikulárních zárodečných center lymfatických uzlin. Tyto buňky zde unikají apoptóze - pravděpodobně mechanismem poskytujícím záchranu před buněčnou smrtí je EB virus. Toto jsou současné představy vzniku H - RS buněk. N H L buňky a H - RS buňky mohou mít společné prekurzory, což vysvětluje vznik kombinovaných lymfomů (buňky jsou vystaveny různým transformujícím podnětům). L α H buňky - pocházejí též z B buněk zárodečných center folikulů lymfatických uzlin byl na nich prokázán rearrangement Ig genů, molekulárně biologická analýza však ukazuje jejich odlišnost od H - RS buněk (též imunohistochemie je odlišná - CD20+, H - RS b. mají CD30+, CD15+ a CD20 -). Rearrangement Ig genů může mít význam jako klonální marker při detekci H - RS buněk v různých tkáních a detekci MRD. Specifický rearrangement Ig genů pro HD však nebyl prokázán.

Posledním bodem programu byla **další strategie léčby léčby paraganulomu (LPHD - lymphocyte - predominant HD) v časných stadiích.** Tento histologický typ se vyskytuje v 5% případů HD. 60 - 70 % těchto pacientů je diagnostikováno ve stadiu IA, z nich přežívá více než 10 let 90%. Umírají spíše na dlouhodobé následky terapie (plicní a kardiální toxicita, sekundární malignity). U některých z nich vznikají však N H L. Ve velké mezinárodní studii E T L F - L P H D (European Task Force on Lymphoma - Project on L P H D) bylo zjištěno, že pacienti s recidivami L P H D déle přežívají než recidivující pacienti s ostatní histologickými typy. Recidivy jsou většinou v periferních uzlinách, nepostihují slezinu, nemají extranodální postižení. Za 15 let mají někteří i 7 relapsů. Byly zde citovány některé studie dokládající dobrou prognózu pacientů se stadiem IA, kteří nebyli léčeni vůbec nebo pouze chirurgicky. Někteří z nich po letech progredovali (často opakovaně) a léčbou bylo dosaženo vždy CR. U některých se vyskytl N H L. Nyní připravovaná **mezinárodní studie pro pacienty s LPHD stadium IA** (předpokládá se 100 pacientů, trvání studie 4 roky - z D H S G asi 10 pac./rok). Diskutovány jsou následující strategie: IF radioterapie nebo „watch-and-wait“. Přednosti těchto postupů: absence ev. snížení akutní a dlouhodobé toxicity terapie, nezměněná kvalita života. Nedostky: je nutná přesná diagnostika k vyloučení abdominálního postižení (stadium III a IV - má většinou stejně špatnou prognózu jako ostatní HD), časté kontroly, riziko vzniku N H L. Pro pacienty s **CD20 pozitivními recidivami LPHD je nyní iniciovaná studie s Rituximabem.**

Závěr:

Osobnost vedoucího D H S G, prof. Dr. Volkera Diehla, jeho nevyčerpatelný entuziasmus, který přenáší na své spolupracovníky, příjemné prostředí vznešeného Maternushaus (kongresové centrum arcibiskupství) s výborným gastronomickým servisem v blízkosti impozantní gotické katedrály Dómu na břehu Rýna, umocňovaly pozitivní hodnocení obrovské práce této významné studijní skupiny Hodgkinovy choroby.

**CENTRUM INFORMATIKY A ANALÝZ
UNIVERZITNÍHO ONKOLOGICKÉHO CENTRA
(CIA UOC) PŘI LÉKAŘSKÉ FAKULTĚ
MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ**

DUŠEK L., ŽALOUDÍK J., SKOČOVSKÝ L.
UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM V BRNĚ

CIA UOC

Centrum informatiky a analýz (CIA) vzniklo v lednu 1999 jako tým specialistů pro oblast vědecké analýzy dat, statistického plánování studií, vývoje a realizace informačních systémů a programování v onkologii. Základním podnětem k ustavení této samostatné skupiny byla snaha zajistit nejen členům Univerzitního onkologického centra možnost využívat pravidelný servis v oblasti informačních technologií a vědecké analýzy klinických dat. Rozvoj elektronické komunikace, plánování a průběžné hodnocení studií tvoří nedílnou část současného lékařského výzkumu, která se neobejde bez profesionální podpory specialistů jiných oborů. Nutno připomenout, že jde také o úsilí vyrovnat deficit, který máme v této oblasti ve srovnání s rozvinutými státy a jehož odstranění je nezbytné pro dosažení mezinárodní kompatibility a přijímání standardů Evropské unie.

Management CIA UOC tvoří vedoucí manager projektu, webmaster UOC, dále manager pro tvorbu software, správce internetových stránek UOC a správce hardware. Činnost CIA UOC je primárně zaměřena na servis týkající se analýz onkologických dat a jejich prezentace na internetu, dále pak na vývoj a zajištění funkčního informačního systému pro potřeby UOC.

Pokládáme za vhodné seznámit naši onkologickou veřejnost s koncepcí a strukturou práce CIA UOC pro navození širší diskuze na toto téma, případnou korekci našich představ, avšak zejména pro zahájení procesů vedoucích k vnitrostátní kompatibilitě analytických a informačních systémů zaměřených na aplikaci v onkologii. *CIA UOC je otevřenou skupinou* podporovanou zároveň projektem M S M T J07/98-1400003 a sdružením R E C E T O X, která uvítá navázání spolupráce s týmy onkologů nebo jednotlivci, kteří si uvědomují naléhavost systematické práce s daty a jejich kvalifikované analýzy.

Východiska činnosti CIA UOC

Pro zajištění profesionálního a kompletního servisu v oblasti analýzy dat a informačních technologií je nezbytné:

1. u dat produkovaných v klinických studiích i mimo ně („reálná klinická data“) jasně *definovat klinicky relevantní otázky a hypotézy* a dále *proszazovat parametrický způsob sběru dat a jejich hodnocení* (definovaný soubor spojitých nebo diskrétních proměnných s jasně přiřazenými číselnými hodnotami)
2. *zvládnout profesionální plánování klinických studií* ve smyslu definování nutné velikosti vzorku a experimentálního plánu
3. ve spolupráci s vlastníkem dat organizačně *zajistit pravidelnou kontrolu kvality dat a jejich průběžné hodnocení*
4. *pro analýzu dat zajistit vysoce kvalifikovaný servis*, jehož nezbytnou součástí je i respektování biologické a klinické podstaty jednotlivých parametrů
5. umožnit přehlednou a *funkční komunikaci onkologicky orientovaných specialistů na internetu* jako základ pro rychlé a profesionální rozhodování
6. *umožnit kontrolovatelné sdílení a prezentaci dat na internetu* (v rámci informačního systému UOC) jako základ kvalitního managementu nejen klinických studií.

Zajištění všech výše uvedených bodů představuje nezbytnou podmínku pro komplexní ošetření klinických dat nejen z pohledu konečných statistických analýz, ale ve všech zásadních aspektech správného data management systému, tedy plánovaný sběr dat - kontrola kvality - průběžné hodnocení - koneč-

né hodnocení - závěrečná kontrola kvality a validace výsledků. Profesionální platformou pro realizaci všech kroků je jednoznačně funkční informační systém, jehož tvorba vyžaduje i tvorbu „na míru“ připravených softwarových produktů. Samozřejmým předpokladem je velmi úzká spolupráce mezi klinickými specialisty a analyzátoři dat.

Cíle činnosti CIA UOC

1. Zajistit kompletní prezentaci UOC na internetu, průběžnou aktualizaci údajů a propojení s prezentacemi tuzemských i zahraničních partnerských pracovišť.
2. Vytvořit základy pro elektronickou komunikaci v rámci tematických diskuzních klubů a tyto aktivity rozvíjet pro rutinní využívání.
3. Zajistit tvorbu software pro potřeby managementu dat konkrétních studií nebo celých pracovišť či týmů (databázové produkty, realizace výpočtů, kontrola kvality, sběr dat atd.).
4. Zajistit pro členy UOC kompletní služby v oblasti vědecké analýzy dat a statistického plánování (případně hodnocení) klinických studií. V této oblasti poskytovat efektivní konzultační služby.
5. Průběžně budovat jednotlivé prvky Data Management Systému UOC jako základny pro produkci kvalitních vědeckých závěrů a pravidelnou kontrolu léčebných výsledků.
6. Realizovat výukový program zahrnující semináře a kurzy v oblasti užívání informačních technologií a analýzy dat.

Stručná charakteristika hlavních směrů činnosti CIA UOC Vývoj informačního systému UOC

Základní cíl informačního systému UOC je komunikační. V rámci všech aktivit UOC musí informační systém jednoduše a přitom kvalitně zajistit komunikaci zúčastněných lékařů a dalších členů UOC. Informace, které se budou přenášet síti mezi jednotlivými pracovišti členů UOC, mají být dostupné pouze lidem, kterým jsou určeny (jedná se o informace o onkologických pacientech nebo o obecně obtížně zveřejnitelných datech organizace). Informace, o kterých hovoříme, jsou přitom nejenom textové, ale i obrazové, zvukové nebo multimediální. Vzhledem k tomu, že nejdostupnější způsob připojení prakticky kohokoliv v rámci ať již moravského regionu, republiky nebo celého světa je dnes Internet, bude tato celosvětová síť za uvedeným účelem použita a informace jí přenášené budou speciálním způsobem zajištěny. Nejvhodnější představa zajištění takového podsystemu v rámci internetu je přiložení určité šifrovací masky na strukturu sítě Internet. Šifrovací maska přitom zahrne ty uzly Internetu, které v ní budou registrovány, a podpoří je pro efektivní přístup k tokům dat UOC. Pro všechny ostatní uživatele Internetu budou toky dat UOC nerozumitelné.

Na bázi takto vypracované technologie budou implementovány různé formy spolupráce lékařů a ostatních členů UOC, a to ať již jako výměna textových nebo obrazových informací nebo video konference lékařských sympozií klinických onkologických případů. Členům UOC budou také k dispozici dostupné informace a archívy již diskutovaných (v rámci UOC nebo ve světových příbuzně zaměřených organizacích) případů a problémů klinické onkologie. Typickým případem předání dat v rámci UOC je vyhodnocování sběrných dat klinické onkologie, o kterém pojednává následující část týkající se programu jejich vyhodnocení. Vybudovaná platforma informačního systému však bude pokrývat také zcela obecné potřeby UOC. Dosahujeme tak uzavřeného informačního systému specialistů na platformách otevřených systémů současné moderní komunikace.

Analýza dat

Analýza klinických studií není v pojetí CIA UOC chápána pouze jako konečný krok studií vedoucích k jejich závěrečné prezentaci, ale jako komplexní servis postihující jednak plánování studií, definování jejich designu, průběžnou analýzu a vali-

daci dat vedoucí až k závěrečným odpovědím na klinické otázky. Podle typu dat a požadavků zadavatele zajišťuje CIA UOC následující služby:

1. Podklady pro tuzemskou nebo zahraniční publikaci včetně návrhu obrázků, tabulek a těch částí textu, které komentují statisticky prezentované výsledky.
2. Příprava přednášek nebo plakátových sdělení pro konference včetně finálního grafického zpracování.
3. Management dat jednotlivých týmů, klinik nebo pouze cíleně vybraných studií. Vyžaduje-li to situace, jsou pro důležité kroky celého systému cíleně připravovány softwarové produkty (např. digitální chorobopis, databázové produkty).
4. Průběžné hodnocení klinických studií v podobě vyhovující mezinárodním standardům.
5. Závěrečné zpracování dat z grantových projektů nebo klinických studií včetně zpracování závěrečných zpráv.

Oblast analýzy dat je také rozvíjena po vědecké stránce, a to především v oblasti aplikace vícerozměrných analýz a modelování v prediktivní onkologii. Základním cílem těchto aktivit je snaha přispět k individualizaci klinicky relevantních prognóz, tedy k výraznější orientaci na jednotlivé pacienty. V rámci zavádění nových technologií pracuje tým CIA UOC i na programu počítačových simulací pro vybrané typy klinických dat.

Tvorba softwarových produktů

Základním cílem tvorby samostatných softwarových produktů je poskytnout komplexní a interaktivní nástroj pro zadávání, kontrolu a primární zviditelnění dat z klinických studií nebo dat, která jsou předmětem nějakého jiného výzkumného nebo praktického zájmu. Tvorbou programů CIA UOC v žádném případě nekonkuruje vývoji komplexních informačních systémů pro zdravotnické organizace, případně standardním a komerčně dostupným databázovým, statistickým a jiným programům. Tvorbou programů „na míru“ pro daný problém je však výrazně usnadňován management dat na konkrétních pracovištích. Prioritní snahou tvůrců je především

1. zajistit co nejvíce přátelské uživatelské prostředí umožňující samostatnou realizaci i poměrně náročných grafických výstupů,
2. poskytnout komplexní možnost grafického zviditelnění dat (nebo grafické podpory zadávání dat) připravenou „na míru“ pro daný soubor a problém,
3. umožnit kontinuální validaci dat a jejich průběžné zpracování všemi odpovědnými osobami podle zásad Data Management Systému.

Edukační programy

Kromě stále konzultační činnosti a seminářů cílených na určité téma zajišťuje CIA UOC v rámci programu postgraduálního vzdělávání realizaci následujících kurzů:

1. Analýza dat pro onkologii

Předmět je koncipován jako intenzivní semestrální kurz pro posluchače postgraduálního studia, lékaře a specialisty pracující v nejrůznějších lékařských oborech. Cílem výuky bude seznámit posluchače se základními principy analýzy dat, zdiskvalifikovat jeho dovednost při běžném zviditelnění informace v datech a v jednorozměrném testování a v několika specializovaných přednáškách podat základ vícerozměrných analýz, analýz přežití a prediktivního modelování využitelného při

řešení problémů v lékařských vědách. Každý blok je zahájen teoretickou přednáškou uvádějící dané téma a vysvětlující principy metod ve stylu vyhovujícím odbornému zaměření posluchačů. Ve druhé části jsou přednášeny příklady aplikací techniky, případně je demonstrována jejich realizace na všeobecně dostupném software. Třetí část každého bloku je věnována vysvětlování četbě vybraných prací z mezinárodní literatury, kde byly přednášeny techniky ukázkově použity.

2. Uživatel počítačové sítě

Předmět je koncipován jako intenzivní kurz pro posluchače postgraduálního studia, lékaře a specialisty jiných oborů pracující v nejrůznějších lékařských oborech. Výklad bude zaměřen na obecné principy přístupu uživatele k výpočetním zdrojům současných informačních technologií a konkretizován vždy na různých implementacích počítačových sítí. Posluchač by v průběhu kurzu měl získat především schopnost prakticky využívat dnes běžně přístupné zdroje místních počítačových systémů, jejich sítí a jejich připojení k Internetu. Po absolvování by měl rozumět současným trendům využívání internetu a dokázat je také aktivně využívat. Kurz je plánován v pěti blocích podle stupně pokročilosti posluchačů:

1. Teorie výpočtu. 2. Svět výpočetní techniky. 3. Osobní počítače a pracovní stanice, jejich grafické prostředí. 4. Servery a internet, pasivní využívání internetu. 5. Aktivní využívání internetu.

3. Pregraduální výuka onkologie na Internetu

S podporou Fondu rozvoje vysokých škol budou vytvořeny a průběžně aktualizovány učební texty pro výuku klinické onkologie. Tyto texty budou připravovány přímo jednotlivými specializovanými týmy. Jde o to, aby nabízely maximálně kvalifikovanou informaci přímo od těch odborníků, kteří se danou problematikou bezprostředně zabývají a kteří také průběžně zachytí novinky a relevantní posuny v každé oblasti, případně odkazy na příslušné webové stránky ve světě. Do značné míry se tyto dynamické texty stanou i vizitkou o schopnostech jednotlivých skupin UOC uspořádat tok informací ve svém oboru a pedagogicky je zpřístupnit. Zda studenti využijí textu přímo z webových stránek, stažených a podle svých představ uspořádaných na disketě, nebo zvolí vytištěnou podobu, zůstane již na nich.

Služby mimo rámec UOC

CIA nabízí své služby v oblasti analýzy dat také externím účastníkům pracujícím v oblasti onkologie. Jde o placenou službu, která však zohledňuje specifickou situaci akademických a jiných neziskových pracovišť onkologické praxe a výzkumu. Lze využít forem grantových spoluprácí na projektech, příspěvků sponzorů a dalších zdrojů tak, aby byl uspokojen zájemce a zároveň umožněna i reprodukce kapacit CIA.

Kontakt s CIA UOC nabízejí webové stránky UOC na adrese: <http://www.uoc.muni.cz>

Registrace nových členů je realizována prostřednictvím vstupního dotazníku, který po vyplnění pošle data automaticky osobě odpovědné za přijímání nových členů. Následně webmaster vytvoří nový účet a nový člen je zaregistrován.

informace

POČÍTAČEVYHODNOCUJÍ RIZIKO NÁDORU PRSU U AMERICKÝCH ŽEN

E. Geryk
Masarykův onkologický ústav, Brno

Roční výskyt více než 180 000 nových nádorů prsu u amerických žen a přežívání asi 500 000 nemocných s touto diagnózou mezi ostatními 8 milióny onkologicky nemocnými v USA nutí hledat nové a účinné postupy včasné diagnostiky a účinné léčby.

Od doby, kdy výzkum upozornil na účinky tamoxifenu při snižování výskytu rakoviny prsu u vysoce rizikových žen, ověřují američtí lékaři metody, jak identifikovat v populaci ženy se zvýšeným rizikem této nemoci. Čím přesnější riziko se podaří zjistit u zatím asymptomatických žen, tím rychlejší je detekce nádoru a jeho terapie, podporující dlouhodobé přežití a nezávadnost i vyléčení.

Za tímto účelem byl na Národním onkologickém institutu ve Spojených státech (NCI) vyvinutý interaktivní počítačový program pro vyhodnocování rizika nádoru prsu, který zkušebně pracuje od podzimu 1998. Program vychází z matematického odhadu rizika nádoru na podkladě anamnestických údajů, dávaných do souvislosti se vznikem této malignity. Cílem je přesnější odhad vzniku nádoru a dřívější zahájení léčby tamoxifinem (nolvadexem-R). Jeho šestileté experimentální podávání skupině vysoce rizikových amerických žen přineslo 45% snížení výskytu nádoru prsu.

Terapeutický efekt tamoxifenu je u ženy spojený s předchozím stanovením jejího individuálního rizika. Existují stovky potenciálních kombinací rizikových faktorů, které lze zahrnout do odhadu onkologického rizika. Počítačový program, který se vejde na disk a jeho použití trvá jen několik minut, představuje zatím nejpřesnější způsob posouzení rizika nádoru prsu. Žena musí co nejpřesněji odpovědět na sedm otázek týkajících se rizikových faktorů, např. věk při narození prvního dítěte, výskyt nádorů v rodině aj. Z jejich vzájemné kombinace je vypočteno individuální riziko pro vznik nádoru prsu během následujících pěti let a před dosažením 90 let, což je téměř doživotní riziko (1).

Například žena, která uvedla první menstruaci ve 13 letech, narození prvního dítěte ve 24 letech a dvě příbuzné s nádorem prsu, má ve svých 45 letech 3,4% riziko vzniku nádoru během pěti let a 33,6% riziko doživotní. Za zvýšené riziko do pěti let se považuje 1,7% a více. V takovém případě je ženám nabídnuta možnost zařazení do projektu Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), ve kterém je ženám se zvýšeným rizikem nádoru prsu preventivně podáván tamoxifen. Během pěti let 6 681 žen dostávalo denně 20 mg tamoxifenu a 6 707 žen placebo. Kritériem zvýšeného rizika nádoru prsu žen byl: 1) věk nad 60 let, 2) ve věku 35-59 let pětiletá predikce rizika nejméně 1,66%, 3) výskyt lobulárního *ca in situ*. Závěr rozsáhlé studie obsahuje také seznam 130 zúčastněných klinických center a 15 koordinačních týmů (2).

Počítačový program umožňuje zpětné vyhodnocení přínosu a rizika podávání tamoxifenu. Významně rozšiřuje možnosti prevence včetně lepšího efektu cíleného skríningu. Širší praktické využívání ale přináší také nové problémy v etické oblasti, např. jak podpořit zdravý způsob života rizikových žen nebo jak předejít jejich nadměrnému stresu a karcinofobii? Vyžaduje to trvalý kontakt zkušeného týmu onkologů a psychologů s experimentálně vymezenou rizikovou skupinou žen, správné posouzení jejich sebehodnocení a zvážení očekávaného výsledku.

Ženám v postmenopauze se zvýšeným rizikem nádoru prsu je nabízena účast v jiné klinické studii, která si klade za cíl porovnat u 22 000 amerických žen efekt tamoxifenu a raloxifenu, který je lékem proti osteoporóze s předpokládaným preventivním účinkem proti nádoru prsu. Centrum v Pittsburgu poskytuje zájemkyním informace online na internetu <http://www.nsabp.pitt.edu>.

Očekává se, že výsledky z uvedených projektů bude možné využít ke zpřesnění odhadu rizika vzniku nejen nádoru prsu, ale také jiných častých malignit, např. plic, kolorekta aj. s možností zahájení jejich terapie, prodlužující život nemocných. V souvislosti s predikcí onkologického rizika vyvíjí nyní americké farmaceutické firmy 316 nových léků proti nádorům. Pozornost je věnována výzkumu protilátek, světlem aktivovaných léků, „magických kuliček“ a genové terapii. Podrobné údaje jsou dostupné na adrese www.themarch.org nebo www.serchforcures.org.

S odvoláním na potřebu urychleného výzkumu genetiky nádorů požádal Národní onkologický institut přímo prezidenta Clintona o uvolnění 53,7 mil. USD z národních fondů na období říjen 98-září 99. Tento 70% nárůst původního rozpočtu je určený k identifikaci vysoce rizikových rodin a vybudování výzkumné infrastruktury na vyhledávání predisponujících genů, jejich molekulární analýzu a klonování u nádorů prsu, prostaty, plic, vaječníku a tlustého střeva. Cílem je vybudování banky bakteriálních klonů lidských chromozomů (BAC) a jejich aberací. V projektu se počítá se zmapováním a klonováním asi 10 nádorových genů ročně (3).

„Současné objevy kolem vzniku a šíření nádorů umožňují, že stále více přežívajících pacientů může říci, že tuto bitvu vyhrává. Věříme, že jednou budeme moci říci, že jsme nad nádory vyhráli celou válku,“ uvedl Dr. Barnett Kramer, zástupce ředitele NCI pro onkologickou prevenci.

Literatura:

1. J. Smith: New computer program assesses a woman's risk for developing breast cancer. *J. Nat. Cane. Inst.* 90,18,1998,1332 p.
2. Fisher, B., Costantino, J. P. et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J. Nat. Cane. Inst.* 90,18,1998, p. 1371-1388.
3. NCI: NCI asks for increased investment in cancer genetics. *European J. Cane.* 34, 3,1998,272 p.

onkologické společnosti

ZÁPIS ZE ZASEDÁNÍ VÝBORU ČOS DNE 31. 8. 1999

1. Kontrola zápisu

- a) Doplnění doporučených léčebných postupů
 - gynekologické nádory - návrh odevzdán, bude distribuován k připomínkování
 - urologické nádory - návrhy pro léčení nádorů varlat a močového měchýře dodány, budou distribuovány k připomínkování
 - návrh pro karcinom prostaty dodá dr. Drbal
 - štítná žláza - návrh dodá prim. Němec
 - ORL nádory - budou zpracovány doc. Petruželkou a doc. Klozarem

Připomínky k rozeslaným návrhům budou zpracovány do příštího výboru.

- b) Koncepce oboru klinické onkologie bude zpracována do 30.9.1999 (Petruželka, Klener), bude distribuována k připomínkování (připomínky v prvním týdnu v říjnu) a na příštím zasedání výboru ČOS bude schvalována definitivní verze.
- c) Návrhy regionálních odborníků pro nové uspořádání regionů, které bude platné od ledna 2000, připraví do příštího zasedání prof. Vorlíček.
- d) Koordinace činnosti regionálních odborníků pro klinickou onkologii a radioterapii, projednání přesunuto na příští zasedání výboru. Do konce roku bude svoláno společné zasedání výborů ČOS a SROBF.
- e) Cena České onkologické společnosti bude předána na JOD v Č. Krumlově.
- f) Webová stránka ČOS (www.linkos.cz) - schválena členy výboru, rozhodnuto o zpřístupnění pro členskou základnu, slavnostní prezentace bude provedena při zahájení JOD v Českém Krumlově dne 15. 10. 1999 v rámci slavnostního projevu předsedy ČOS. Do budoucna budou zápisy z jednání výboru zveřejňovány na těchto stránkách. Na příštím zasedání výboru určit osobu odpovědnou za zpřístupnění abstrakt časopisu Klinická onkologie. Na www stránkách bude zveřejněna pracovní verze doporučených léčebných postupů v onkologii, které možno připomínkovat do jejich definitivního dopracování. Prof. Klener dokončí jednání s ČLS JEP ohledně smlouvy o provozování webové stránky.
- g) Kategorizace přípravku Mabthera - aplikace přiznána vybraným centrům.
- h) Jednání s pojišpovnou o erythropoetinu pokračuje (Petruželka za ČOS, Čermák za Hematologickou společnost).
- i) Písemné vyrozumění uchazečů o cenu ČOS - výsledky viz minulý zápis (Tomková).

2. Korespondence:

- a) MUDr. Augustin Šípek, Mz d, požádal o stanovisko výboru ČOS k žádosti MUDr. F. Antoše, CSc, Bulovka, o zřízení centra zabývajícího se tumorózním postižením pobřížnice ve FN Bulovka - výbor nedoporučuje zřízení centra mimo Centrum komplexní onkologické péče (pracoviště typu I.), doporučuje řešit tuto problematiku v rámci vznikající chirurgické sekce onkologické společnosti (písemnou odpověď zajistí Klener).
- b) Kpt. Mgr. Jirí Touš, M Ú V Brno - žádost o delegování soudního znalce k vypracování odborného posudku. Výbor navrhl as. MUDr. Olgu Příbylovou (písemnou odpověď zajistí Petruželka).

- c) Výbor vzal na vědomí informaci Schering Plough (doc. MUDr. Jan Bauer) o procesu kategorizace cytostatika temozolomid (Temodal) - výbor souhlasí s kategorizací na vybraná centra (Univerzitní onkologické centrum Brno, Onkologické centrum FN Motol, Onkologické centrum FN Hradec Králové). (Písemnou odpověď zajistí Vorlíček.)
- d) Nakladatelství a vydavatelství PANA X - nabídky bezplatného uveřejňování sdělení výboru ČOS e-mailem - výbor souhlasí (Tomková).

3. Různé:

- a) Výbor ČOS upozorňuje, že přípravek firmy GALENA Paxan je v ČR registrován pouze pro léčbu Kaposiho sarkomu, rezistentního na předchozí terapii antracykliny.
- b) Fischer informoval výbor o diskusním onkologickém fóru, které se bude konat v sobotu 16. 10. 1999 v 11.30 v rámci JOD a bude moderováno Radkem Bajgarem.
- c) 23. 9. 1999 bude uveřejněno v příloze MF dnes onkologické minimum pro veřejnost, konečná redakce do 10. září (Klener).
- d) Příprava nového vydání Repetitora medicíny - výbor diskutoval o významu této publikace při omezeném prostoru pro onkologii.
- e) Výsledky výběrového řízení nebyly Mz d doposud dodány.
- f) Přihláška k členství do UICC byla akceptována a v průběhu tří měsíců proběhne přijímací řízení.
- g) Navrhovaný zástupce ČOS do ESO - doc. Žaloudík bude kontaktovat prof. Janouta, který ČR v této instituci doposud zastupoval.
- h) Probíhají přípravné práce na ustanovení chirurgické sekce ČOS (Žaloudík).
- i) JEP žádá do konce září seznam akcí pořádaných pod záštitou ČOS v roce 2000.
7. JOD v Č. Krumlově, téma nádory kůže - termín sdělí Fischer.
BOD téma nádory GIT - termín sdělí Drbal.
6. Staškův den Praha na téma a termín sdělí Petruželka.
6. brněnský den paliativní medicíny a Ostravský den podpůrné péče výbor doporučuje konat alternativně, který z nich bude příští rok, sdělí Klener.
Výbor zatím nepřebírá záštitu nad žádnými dalšími akcemi.
- j) Na zasedání zástupců odborných společností ve Farmakologickém ústavu 6.9.1999 ve 13.30 s tématem nesteroidních antirevmatik výbor deleguje MUDr. Miladu Zemanovou.
- k) V rámci navázání užší spolupráce výbor plánuje setkání s představiteli NOR (Drbal).
- l) Jednání o postavení České společnosti komplexní onkologické péče (Klener).

4. Přijati noví členové: MUDr. Michaela Všianská (MOÚ Brno), MUDr. Kristina Trsková (AOPCIPVZ Praha), členství v ČOS ruší MUDr. Michaela Pecková.

5. Příští zasedání výboru ČOS se koná v Českém Krumlově 15.10.1999 ve 12.00.

Za ČOS: Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc,
předseda
Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc,
vědecký sekretář