

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 00543535
Božetěchova 2
612 66 Brno
e-mail: papezova@aps-brno.cz

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša
tel., fax: 543 134 226
mobil: 604 226 113
Přijetí příspěvků:
e-mail: vukfait@centrum.cz
e-mail: bousa@mou.cz

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA

VEDOUcí REDAKTOR REJTHAR ALEŠ

VÝKONNÝ REDAKTOR FAIT VUK

REDAKTOŘI

ČOUPEK PETR, Brno
FORETOVÁ LENKA, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
KOCÁK IVO, Brno

SVOBODA MAREK, Brno
VALÍK DALIBOR, Brno
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
ŽALOUDÍK JAN, Brno

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BARTOŠ JIŘÍ, Liberec
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno
CWIERTKA KAREL, Olomouc
JURGA LUDOVIT, Trnava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLENER PAVEL, Praha
KOVAŘÍK JAN, Brno

KOZA IVAN, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MELICHAR BOHUSLAV, Hr. Králové
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice

ČESTNÍ ČLENOVÉ REDAKČNÍ RADY

BILDER JOSEF, Brno
ECKARDT SANDOR, Budapešť
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel
KOUTECKÝ JOSEF, Praha

MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
UJHÁZY VILIAM, Bratislava

Úvodní slovo	3
Přehled	
Fuchs O. Úloha genů kódujících rodinu transkripčních faktorů runx při vzniku nádorů	4
Miroššay A., Mirossay L. MDR1/Pgp gén z pohledu epigenetiky, farmakogenetiky a jeho úloha vo farmakoterapii v kontexte mnohopočetnej liekovej rezistencie.	13
Mladosičevičová B., Kaiserová E., Foltinová A., Petrášová H. Dlhodobé nežiaduce účinky terapie u pacientov vyličených z detskej malignity	18
Vokurka S. Mukozitída dutiny ústnej a gastrointestinálneho traktu u pacientů po chemoterapii – aktuální přehled.	23
Původní práce	
Zajícová M., Fridrichová M., Loučka M., Vítek P., Müller J., Pečený J., Matochová N. Ontková M. Retrospektivní analýza pacientů s kolorektálním karcinomem léčených v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka v letech 1994-2003	29
Holečková P., Pála M., Mašek M., Veselý J., Svobodník A., Králová D. Retrospektivní hodnocení léčebných výsledků u pacientů s nasofaryngeálním karcinomem léčených v ÚRO FNB Praha od roku 1990 do roku 2005.	35
Fait, V., Chrenko, V., Schneiderová, M., Sirotek, L. Změny ve spektru operací prsu po zavedení mamárního screeningu	38
Informace	
Pokyny autorům Klinické onkologie	42
Seminář - Kolposkopicko - ultrazvukový - 24. březen 2007 - Praha	34
Jubileum - Prof. Zámečník	48
Onkologické společnosti	44

CONTENTS

1 / 2007

Introduction	3
Reviews	
Fuchs O. The role of genes coding the family of runx transcription factors in cancer	4
Miroššay A., Mirossay L. MDR1/Pgp gene in epigenetics, pharmacogenetics and its impact in pharmacotherapy of multidrug resistance phenomenon.	13
Mladosičevičová B., Kaiserová E., Foltinová A., Petrášová H. Long term adverse effects in patients cured of a childhood malignancy	18
Vokurka S. Oral and gastrointestinal mucositis of therapy in patients after chemotherapy - review	23
Original publication	
Zajícová M., Fridrichová M., Loučka M., Vítek P., Müller J., Pečený J., Matochová N. Ontková M. Retrospective analysis of patients with colorectal cancer treated at Institute of radiation oncology FN Bulovka in 1994- 2003	29
Holečková P., Pála M., Mašek M., Veselý J., Svobodník A., Králová D. Retrospective analysis of treatment results in patients with nasopharyngeal carcinoma treated at the Institute of Radiation Oncology Prague from 1990 to 2005	35
Fait, V., Chrenko, V., Schneiderová, M., Sirotek, L. Changes in breast surgery spectrum after the introduction of breast screening	38
Information	
Instructions for authors of Klinická onkologie	42
Seminar	34
Jubilee Prof. Zámečník	48
Oncological associations	44

Úvodní slovo

Vážení čtenáři.

V letošním roce vstupuje náš časopis Klinická onkologie již do svého dvacátého ročníku. Kulaté výročí je nesporným důvodem k umírněné oslavě a k ohlédnutí se za jeho historii. Oslava je zejména namístě, protože časopis po celou dobu vycházel zcela pravidelně, v předem deklarovaném rozsahu i v daném počtu šesti čísel jednoho ročníku. Také si po celou dobu udržel svoje dvě základní poslání - být pro české a slovenské onkology publikačním fórem a také informačním zpravodajem o odborných aktivitách kolegů v široké mezioborové problematice nádorů i o dění v onkologických společnostech a současně i jejich, pokud možno všestranným, edukačním pomocníkem. Za dvacet let si takto Klinická onkologie dokázala získat a udržet pevné místo i oblibu mezi českými lékařskými časopisy, dokonce i mezi periodiky zabývajícími se onkologickou tematikou v rámci úzkých medicínských specializací. Časopis má širokou síť okruh čtenářů i autorů od pracovníků specializovaných ústavů až po lékaře první linie a jeho obsahová stránka je zřejmě v souhlase se současnou potřebou českých a slovenských onkologů i s původním záměrem jeho zakladatelů.

Časopisová publikace nových hypotéz i původních výsledků s originálními závěry získává na kvalitě oponenturou a ta sama může být pro autory zdrojem nesamozřejmých řešení problému vzhledem k profesionalitě hodnotitelů. Od 10. ročníku jsme proto zavedli dvoustupeňové recenzní řízení s využitím dvou hodnotitelů, které se od 14. ročníku týká důsledně všech příspěvků a je organizované výkonnou redakční radou. Ta jedenkrát měsíčně provádí kolektivně předběžný výběr článků nabízených do časopisu s vyřazením příspěvků, neodpovídajících požadované normě a současně stanoví dva odborné recenzenty pro předběžně přijaté práce. Při nesouhlasném hodnocení příspěvku jednotlivými recenzenty je pro jeho definitivní přijetí rozhodující vyjádření dalšího experta, nebo nové rozhodnutí výkonné redakční rady. Poskytnutá zástita časopisové publikace je tak daná i odbornou váhou celé redakční rady a kvalitou okruhu soustavně využívaných oponentů a je také základním stupněm hodnocení publikovaných prací i celého časopisu.

Od 15. ročníku nová „Smlouva o vydávání časopisu Klinická onkologie“ mezi ČLS JEP a naším nakladatelem ApS Brno, s. r. o., platná od 1.1.2002, zaručuje již trvalou spolupráci a zařazení našeho časopisu mezi odborné časopisy ČLS JEP. Pozitivní byla ve stejném ročníku i další standardizace uspořádání a vzhledu jednotlivých čísel a zejména úroveň předmětově orientovaných suplementů. Postupně klesl význam běžných čísel časopisu po stránce edukační, kdy výuková náplň přešla do monotematických suplementů a odborná komunikace i informace naplňují vlastní časopis. Přínosem bylo i zavedení pravidelné publikace zápisů z jednání výboru České onkologické společnosti ČLS JEP. Ve prospěch časopisu mluví i jeho rozšíření z původních 32 stran odborného textu v jednom čísle na nyní obvyklých 40. Umírněnost oslavy dvacetin časopisu je dána některými dílčími neúspěchy v realizaci postupně vznikajících záměrů redakce. Takto se například dlouho diskutovalo, zda se má časopis snažit soutěžit o přízeň na mezinárodním poli, alespoň v rámci středoevropských států, nebo se trvale rozvíjet jako lokální a snažit se ovlivňovat „jen“ kvalifikaci a praxi českých a slovenských onkologů. Realita rozhodla, asi již trvale, o druhé alternativě, která ovšem není snazší, jak by se mohlo zdát - její naplnění klade značné nároky na práci redakčního kolektivu, dané cíleným převzetím spoluodpovědnosti za stav onkologie u nás, k jejíž vzdělanostní úrovni přispívá výběrem prací, nároky na autory i skladbou jednotlivých čísel. V průběhu let se nezdařilo zavést pravidelnou rubriku komentářů (souhlasných i nesouhlasných) k uveřejněným článkům, která je jedním z formálních požadavků při zařazení časopisu do mezinárodních databází. Prakticky jsme také neuspěli, pro nezáměr autorů, ani s rozsáhlejším publikováním přehledných článků na výzvu. Hlavně jsme však neuspěli v konkurzu o zařazení do MEDLINE/PubMed i když změny realizované v jeho přípravné fázi v našem časopisu považujeme za výrazný pokrok a zkvalitnění periodika.

V rámci XXX. Brněnských onkologických dnů se 11. května 2006 sešla širší redakce časopisu Klinická onkologie na svém výročním plenárním zasedání a schválila dosavadní výsledky i směřování časopisu. Současně projednala a schválila organizační změny a složení redakce, vyplývající z nutnosti aktualizace složení pracovního kolektivu a racionalizace i modernizace jeho činnosti. Nově složená Výkonná redakční rada zajistí primární výběr příspěvků, administrativu časopisu a obsahové složení jednotlivých čísel i suplementů. Redakční rada představuje kolektiv osvědčených spolupracovníků časopisu, kteří budou pracovně využíváni hlavně jako základ výběru kvalifikovaných recenzentů příspěvků podle svého odborného profilu. Tato část redakce bude postupně každoročně doplňována a obměňována. Čestní členové redakční rady jsou pracovníci historicky zasloužilí o časopis. Všechny jmenované složky redakce představují plénium, které na výročních zasedáních bude hodnotit činnost časopisu a určovat jeho další směřování. Projednáván byl i obsah a kvalita literárních citací publikovaných článků a bylo konstatováno, že ke škodě naší onkologické veřejnosti se autoři často vyhýbají citování domácích prací. Redakce doporučuje autorům používání domácích citací a současně apeluje i na recenzenty, aby tento fakt sledovali a v posudcích zohlednili. Z technických připomínek vyplynul požadavek na větší písmo textu článků a drobné úpravy vzhledu jednotlivých stránek. Zvětšení písma i změna v úpravě stran budou realizovány od 1. čísla ročníku 2007.

Význam našeho časopisu může zásadním způsobem stoupnout pouze zajištěním citovanosti jeho článků v dalších periodicích a získáním měřitelného impakt faktoru. Budoucí cestou po této stránce zůstává přijetí časopisu do některé z důležitých medicínských databází jako např. MEDLINE/PubMed. V současné době uplynula dvouletá lhůta od zamítnutí žádosti, kterou redakce časopisu podávala a novou žádost budeme k opětovnému posouzení „Literature Selection Technical Review Committee“ podávat do března 2007. Vylepšením časopisu v mezinárodní soutěži je zavedení většího podílu anglicky psaných textů a z toho vyplývající žádost směřovaná na autory, aby v případě publikace závažnějších originálních prací používali jako publikační jazyk alespoň někdy angličtinu. Přes tuto nutnost se ale nechceme úplně vzdát textů českých nebo slovenských, zvláště pak v části zpráv, zpravodajství z onkologických společností a části společenské a recenzní. Nechceme také na této cestě ztratit některé svoje autory v oblasti rešerší i původních publikací a významnou část dnešních čtenářů úplným převodem časopisu na angličtinu.

Na závěr úvodního slova k 20. ročníku Klinické onkologie přeji jménem svým i celé redakce všem čtenářům hodně zdraví, mnoho profesních i osobních úspěchů a příslušnou dávku potřebného štěstí v novém roce 2007. Připojuji i přání trvalé a prohlubující se spokojenosti s naším časopisem pro autory i čtenáře. Našemu časopisu pak přeji do nového ročníku i dalších let úspěch ve stálém zdokonalování obsahu i vzhledu, uplatnění v mezinárodních databázích a hodně kvalitních původních příspěvků.

**Prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.,
vedoucí redaktor**

ÚLOHA GENŮ KÓDUJÍCÍCH RODINU TRANSKRIPČNÍCH FAKTORŮ RUNX PŘI VZNIKU NÁDORŮ

THE ROLE OF GENES CODING THE FAMILY OF TRANSCRIPTION FACTORS RUNX IN CANCER

FUCHS O.

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE, PRAHA

Souhrn

Rodina genů pro transkripční faktory RUNX (*RUNX1*, *RUNX2* and *RUNX3*), které obsahují konzervativní oblast Runt pomocí které se váží k DNA, hraje důležité úlohy během vývoje savců a při vzniku maligních nádorů. Proteiny RUNX sdílejí partnera, který se neváže k DNA, „core-binding factor beta“ (CBFβ), který však posílí vazbu komplexu na DNA a jeho stabilitu. *RUNX1* je snad nejvíce často vystaven přestavbám při různých translokacích, které byly zjištěny u akutní myeloidní leukémie (AML), akutní lymfoblastické leukémie B-buněk (ALL) a u ALL T-buněk. Bodové mutace *RUNX1* byly nalezeny u AML, myelodysplastického syndromu a dědičného onemocnění destiček s predispozicí k AML. *RUNX2* je nezbytný pro osteogenezi a účastní se vzniku metastáz do kostí. Hypermethylace *RUNX3* byla nalezena u několika epiteliálních karcinomů a ztráta *RUNX3* předurčuje myši s vyřazeným genem pro *RUNX3* k hyperplazii žaludeční sliznice a je příkladem funkce tohoto genu jako nádorového supresoru. Hlavním úkolem, který je před námi, je určení klíčových cílových genů působení RUNX u karcinomů. Mnohé z těchto cílových genů budou pravděpodobně tkáňově specifické. Detailnější poznání drah působení transkripčních faktorů RUNX je nezbytné pro další aplikace v diagnostice a terapii karcinomů.

Klíčová slova: RUNX, oblast Runt, „core-binding factor“, leukémie, karcinom.

Summary

The family of transcription factor genes RUNX (*RUNX1*, *RUNX2* and *RUNX3*) that contain a conserved Runt DNA-binding domain plays important roles during mammalian developmental events and in neoplasia. The RUNX proteins share a non-DNA binding partner, core-binding factor beta (CBFβ), that confers high-affinity DNA binding and stability on the complex. *RUNX1* is perhaps the most frequently targeted and rearranged in a variety of different translocations, detected in acute myeloid leukemia (AML), B-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL) and T-cell ALL. Point mutations of *RUNX1* are found in AML, myelodysplastic syndrome, and familial platelet disorder with propensity to AML. *RUNX2*, essential for osteogenesis, is involved in bone metastasis. Hypermethylation of *RUNX3* has been found in several human epithelial cancers and loss of *RUNX3* predisposes knockout mice to gastric hyperplasia, indicating a tumor suppressor - like role for this gene. The main task before us is the identification of the key RUNX target genes in cancer. Many of these target genes will be likely tissue specific. A more complete knowledge of the pathways downstream of RUNX-CBFβ factors is necessary for further beneficial application to cancer diagnostics and therapeutics.

Key words: RUNX, Runt domain, core-binding factor, leukemia, cancer.

Úvod

U savců existují tři typy genů RUNX (*RUNX1*, *RUNX2* a *RUNX3*), označované také *CBFα* („core binding factor alpha“). Jedná se o transkripční faktory CBF, které hrají důležitou úlohu v normálním vývoji i při vzniku nádorů. Mohou fungovat jako nádorové supresory i jako onkogeny. Produkty exprese těchto genů se váží k DNA a obsahují homologní oblast k oblasti Runt u modelového organismu, malé mouchy octomilky (*Drosophila melanogaster*). Na DNA se váží ve formě heterodimerních komplexů se společným partnerem, proteinem CBFβ („core binding factor beta“). Uvedenou vazbu na DNA zprostředkuje podjednotka CBFα, zatím co podjednotka CBFβ se přímo neváže k DNA. Geny RUNX kódují tedy α-podjednotky (viz tab.1) (1) heterodimerních transkripčních faktorů, známých pod názvy CBF nebo PEBP2 / „polyomavirus enhancer-binding pro-

Tabulka č. 1.: Synonyma pro savčí geny RUNX a umístění genů RUNX na lidských chromozomech

RUNX1	CBFA2	AML1	PEBP2αB	21q22
RUNX2	CBFA1	AML3	PEBP2αA	6p21
RUNX3	CBFA3	AML2	PEBP2αC	1p36

tein 2“/. Enhancer (zesilovač transkripce) polyomaviru byl před více než 20 lety použit jako sonda ke studiu diferenciace myších embryonálních buněk (2). Tyto buňky v nediferencované formě jsou totiž resistentní k infekci viry včetně polyomaviru. PEBP2 je syntetizován teprve po indukci diferenciace embryonálních buněk. První savčí protein s oblastí runt byl klonován v souvislosti s přestavbou chromozomů t (8;21), která je spojena s akutní myeloidní leukémií (AML) (3). Tento gen byl původně označen *AML1* („acute myelogenous leukemia 1“) a dnes nese pojmenová-

Tabulka č. 2.: Základní funkce transkripčních faktorů RUNX, důsledky vyřazení genů pro proteiny RUNX a úloha proteinů RUNX při vzniku nádorů

protein	základní funkce	důsledky u myšího fenotypu (-/-)	úloha při vzniku nádorů
Runx1	v definitivní hematopozeze	letální pro embryo, nefunguje hematopozeza ve fetálních játrech	ztráta nebo mutace jedné alely vede k akutní myeloidní leukemii
Runx2	v diferenciaci osteoblastů a v osifikaci	letální po narození v důsledku poruchy respirace	zvýšená exprese vede ke vzniku lymfomů T buněk
Runx3	ve vývoji gastrointestinálního traktu, v thymopozeze a v neurogenezi	letální brzy po narození hyperplazie epitelu trávicího ústrojí	častá inaktivace u karcinomů trávicího ústrojí

ní *RUNX1* (1). Druhá podjednotka heterodimérních transkripčních faktorů CBF (CBFβ) i když se sama neváže na DNA, zvyšuje vazbu podjednotky α na DNA (4,5) a chrání podjednotku *RUNX1* před proteolytickou degradací (6). Fenotyp myši s vyřazeným genem *RUNX1* je skoro shodný s fenotypem myši s vyřazeným genem *CBFβ* (7,8). Úlohu nádorových supresorů dokládají nalezené inaktivující mutace genů *RUNX*, delece a hypermetylace těchto genů u řady zhoubných nádorů. Naopak u jiných zhoubných nádorů se setkáváme s jejich onkogenním potenciálem po retrovirové inserci genů *RUNX*.

Funkci jednotlivých transkripčních faktorů *RUNX* a jejich úlohu při vzniku nádorů ukazuje **tab.2** a bude podrobněji probrána níže.

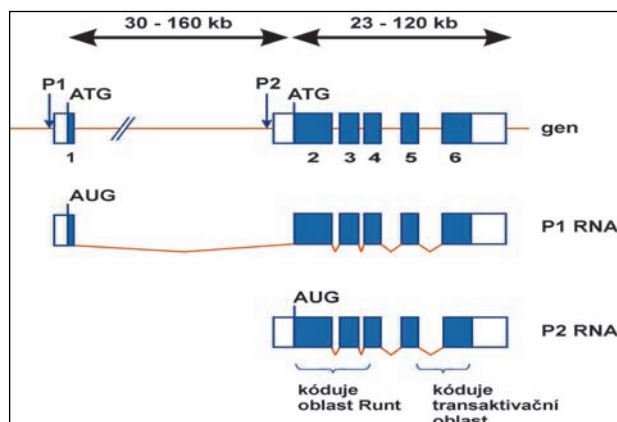
Úloha genu *RUNX1* při vzniku nádorů

Struktura genu *RUNX1* a odpovídajících produktů jeho transkripce, dvou forem transkriptů *RUNX1* RNA ze dvou promotorů P1 a P2 je znázorněna **na obr.1**. Specifické translokace chromozomů, které zahrnují gen *RUNX1* (*AML1/CBFA2/PEBP2αB*) se vyskytují u hematologických malignit. Výsledkem přestaveb chromozomů je vznik fuzních proteinů spojených s leukémií. Partner fúze genu *RUNX1* byl zatím identifikován na molekulární úrovni u následujících přestaveb chromozomů: t(8;21) (*RUNX1-ETO/MTG8*), t(16;21) (*RUNX1-MTG16*), t(3;21) (*RUNX1-EAP*), t(3;21) (*RUNX1-EVII*), (*RUNX1-MDS1*) a (*RUNX1-MDS1-EVII*), t(1;21) (*Runx1-PRDM16*), t(4;21) (*FGA7-RUNX1*), t(7;21) (*RUNX1-USP42*), t(12;21) (*TEL/ETV6-RUNX1*) a t(X;21) (*RUNX1-FOG2/ZFPM2*) a (*RUNX1-PRDX4*) (9-20). Struktura fuzních proteinů vzniklých přepisem některých hybridních genů z těchto přestaveb chromozomů je ukázána vedle struktury proteinů *RUNX* **na obr.2**. Cytogenetickou analýzou, fluorescenční hybridizací in situ (FISH) bylo nalezeno více než 20 přestaveb chromozomů, kde je zahrnut gen *RUNX1*. Zatímco transkripční faktor *RUNX1* váže acetyltransferázy (P300/CPB / "cAMP responsive element binding protein") a stimuluje transkripci svých cílových genů (**viz tab.3**), které hrají důležitou úlohu v diferenciaci hematopoetických buněk, fuzní proteiny naopak váží histondeacetylázy, blokují vývoj myeloidních buněk a způsobí transformaci těchto buněk vedoucí k leukemii. Acetylace lysinových zbytků histonů vede totiž k rozvolnění struktury chromatinu a usnadňuje tím přístup transkripčních faktorů k DNA (21). Koaktivátory transkripce, kam patří i P300/CPB, mají proto často acetyltransferázovou aktivitu. Naopak většina korepresorů transkripce jsou enzymy s aktivitou histondeacetyláz (HDAC) nebo proteiny interagující s HDAC. Deacetylace lysinových zbytků histonů vede ke kondenzaci chromatinu a tím ke zeslabení transkripce v důsledku omezeného přístupu transkripčních faktorů k DNA (21). Popsané děje dokumentuje **obr. 3**

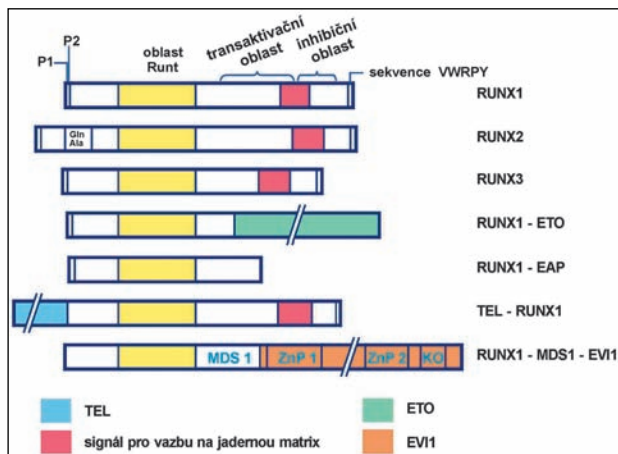
ukazující transkripci cílových genů řízenou transkripčním faktorem *RUNX1* nebo fuzními proteiny *RUNX1-ETO* a *RUNX1-EVII*. Stejně jako tyto dva fuzní proteiny působí i fuzní protein *TEL-RUNX1*.

Tabulka č. 3.: Cílové geny pro transkripční faktor *RUNX-1*

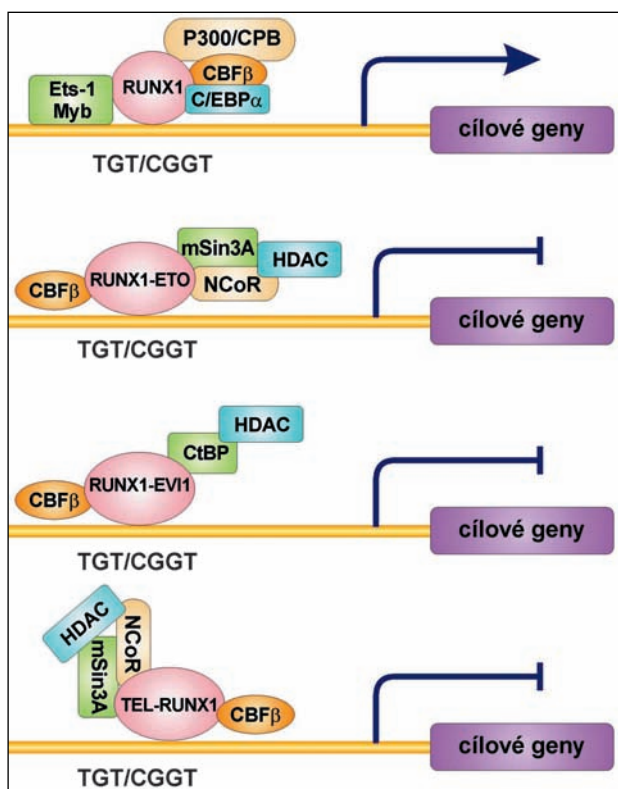
růstové faktory
faktor stimulující tvorbu kolonií pro granulocyty a makrofágy (GM-CSF)
interleukin 3 (IL3)
receptory
receptoty T-lymfoidních buněk
receptor pro faktor stimulující tvorbu kolonií u makrofágů (M-CSFR)
receptor pro faktor stimulující tvorbu kolonií u granulocytů (G-CSFR)
Flt3 („fms-related tyrosine kinase 3“)
molekuly zahrnuté v signálních drahách
p21CIP1/WAF1
Bcl-2 („B-cell CLL/lymphoma 2“)
BLK („B-lymphocyte specific tyrosine kinase“)
transkripční faktory
STAT3 („signal transducer and activator of transcription 3“)
PU.1
c-myc
c-fos
proteázy a další účinné molekuly
MMCP6 („mouse mast cell protease 6“)
ELA2 („neutrophil elastase/protease“)
myeloperoxidáza (MPO)
granzym B (GZMB)



Obr. 1.: Struktura lidského genu *RUNX1* a odpovídajících transkriptů P1 *RUNX1* mRNA a P2 *RUNX1* mRNA. Exony jsou číslovány podle práce autorů Levanon et al. (66). Transkripce P1 mRNA je řízena z promotoru P1 a transkripce P2 mRNA je řízena z promotoru P2.



Obr. 2.: Struktura proteinů RUNX1, RUNX2 a RUNX3 a několika fuzních proteinů, které obsahují RUNX1. P1 a P2 jsou dvě promotorové oblasti, kterým odpovídají různě dlouhé transkripty RUNX1 mRNA (viz obr.1) a tedy i proteiny RUNX1 (viz text). C-koncový motiv VWRPY (Val-Trp-Arg-Pro-Tyr) se podobá motivu WRPW popsanému u helix-smyčka-helix proteinů a hraje úlohu v interakcích protein-protein. Oblast RUNX2 bohatá na glycinové a alaninové zbytky je označena Gln,Ala.

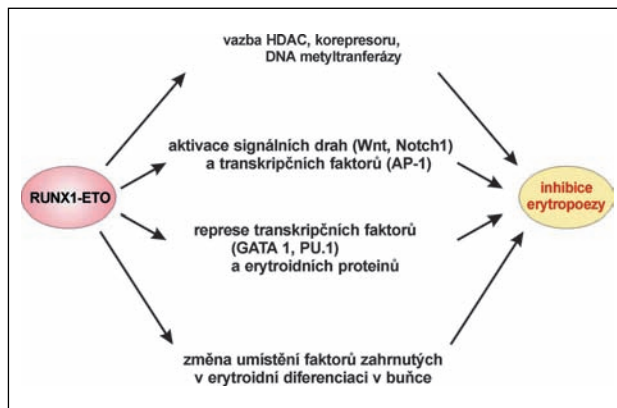


Obr. 3.: Funkce RUNX1 v komplexu s CBFβ jako aktivátoru transkripce svých cílových proteinů po interakci s dalšími specifickými transkripčními faktory, např. Ets-1/Myb a C/EBPα a s acetyltransferázou P300/CBP. Fuzní proteiny RUNX1-ETO, RUNX1-EVI1 a TEL-RUNX1 naopak fungují jako represory transkripce cílových genů RUNX1, protože váží korepresory transkripce NcoR, mSin3A nebo CtBP a s nimi potom histon-deacetylázu. Podrobnější popis je uveden v textu.

Fuzní protein RUNX1-ETO/MTG8

Tento chimerní protein (752 aminokyselinových zbytků) vzniká fúzí N-koncové části proteinu RUNX1 obsahující oblast Runt (177 aminokyselinových zbytků) a proteinu ETO postrádajícího prvních 30 aminokyselinových zbytků jako produkt exprese fuzního genu po t(8;21)(q22;q22) přestavbě chromosomů (obr.2) (22-24). Uvedenou přestavbu chromosomů nacházíme přibližně u 10% pacientů s AML, zvláště u typu FAB (franc.-amer.-brit. klasifikace) M2 s prokazatelnou neutrofilní diferenciací (kolem 25% případů) (25). Klasický model koreprese transkripce cílových genů (např. *GM-CSF*, *IL-3*, *c-fos*) transkripčního faktoru RUNX1 pomocí fuzního proteinu RUNX1-ETO byl již uveden (viz obr.2). V soulase s ním ETO váže histon-deacetylázy třídy 1 (HDAC 1-3) jak přímo tak přes korepresory NCoR („nuclear co-repressor“), SMRT („silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor“) a mSin3A (analog represoru transkripce u kvasinek Sin3) (25-27). Inhibitory HDAC (např. butyrát, fenylbutyrát, kyselina valproová, hydroxamové kyseliny / např. SAHA a trichostatin A/, epoxiketony /např. trapoxintrichostatin/ a další) mají schopnost zrušit v některých modelových systémech *in vitro* negativní vliv fuzního proteinu RUNX1-ETO na acylaci histonů, transkripci, buněčný cyklus a diferenciaci (28,29). Vliv inhibitorů histon-deacetyláz je zesílen současným účinkem inhibitoru metyltransferázy (5-aza-2'-deoxycytidin), což naznačuje zahrnutí vlivu fuzního proteinu RUNX1-ETO na metylaci DNA (30,31). RUNX1-ETO potlačuje aktivitu kritických transkripčních faktorů v myeloidní diferenciaci, např. PU.1, C/EBPα a PLZF (32). Popsaný mechanismus inhibice diferenciace fuzním proteinem RUNX1-ETO platí pro myeloidní diferenciaci, kde RUNX1 je jedním z klíčových transkripčních faktorů. Neplatí však pro erytroidní diferenciaci, kde erytroidní geny nemají specifická vazebná místa pro RUNX1. Přesto fuzní protein RUNX1-ETO inhibuje i erytroidní diferenciaci (25). Je tedy zřejmé, že účinek fuzního proteinu je komplexnější a zahrnuje další mechanismy, které jsou schematicky znázorněny pro inhibici erytroidní diferenciace na obr.4. Mechanismus zde zahrnuje i vliv na signální dráhy Wnt, Notch a Janus N-koncové protein kinázy (JNK) a změnu lokalizace transkripčního faktoru v buňce (25). V signální dráze JNK leží transkripční faktor AP-1. Fuzní protein RUNX1-ETO stimuluje uvedené signální dráhy a tím inhibuje normální erytroidní diferenciaci (25). RUNX1-ETO vedle inhibice exprese GATA1 na úrovni mRNA i proteinu může způsobit i cílenou degradaci erytroidního transkripčního faktoru GATA1 v proteazomech a je možné, že použití inhibitoru proteazomů (zatím již klinicky používaného bortezomibu /Velcade/) potlačí některé z vlivů RUNX1-ETO na leukemogenezi (25).

Přes tyto pokroky ve výzkumu mechanismu působení RUNX1-ETO na leukemogenezi, stále není jasný jeho vliv na vznik AML u pacientů s přestavbou chromosomů t(8;21). Myší modely po retrovirové transfekci RUNX1-ETO nebo naopak transgenní myši RUNX1-/- s vneseným genem pro fuzní protein RUNX1-ETO ukázaly, že samotný RUNX1-ETO nezpůsobí leukémii *in vivo* (33). Zatím existují dvě možná vysvětlení pro leukemogenní vliv RUNX1-ETO *in vivo*. První možností je nezbytnost zkráceného fuzního proteinu RUNX1-ETO o C-koncovou oblast, která právě interaguje s korepresory transkripce, proteiny NcoR a SMRT. Takto zkrácený fuzní protein vyvolal AML u myši (34)



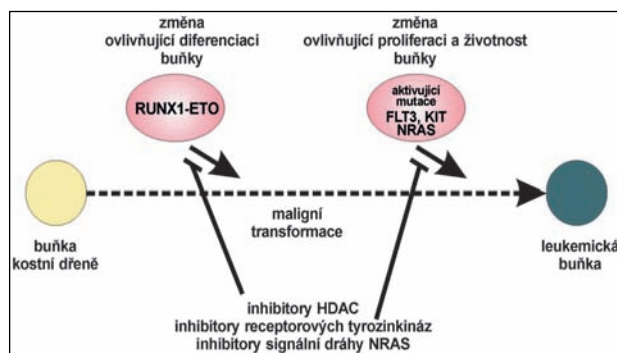
Obr. 4.: Mechanizmy účastníci se inhibice erytropoetry fuzním proteinem RUNX1-ETO

a vyskytuje se i u pacientů s AML (33). Další možností je potřeba další genetické změny k vyvolání leukémie, kterou je zřejmě aktivující mutace receptorových tyrosinkináz (FLT3 a KIT), které hrají úlohu v signálních drahách fosfatidylinositol 3' kinázy (PI3K) a mitogeny aktivovaných protein kináz (MAPK) a aktivující mutace NRAS v signální dráze MAPK. Tento model leukemogeneze (**obr.5**) je podepřen experimentálními výsledky indukce AML u myši kombinací fuzního proteinu RUNX1-ETO a mutace FLT3 (FLT3-LM / "FLT3 length mutation") (35). Samotný fuzní protein RUNX1-ETO ani samotná aktivující mutace FLT3 nezpůsobí vznik AML. Mutaci FLT3 však může nahradit i aktivující mutace KIT nebo NRAS, které podobně jako aktivující mutace FLT3 se vyskytují u AML obsahující fuzní proteiny odvozené z přestavby chromozomů zahrnujících gen *RUNX1* (33,36). Uvedené aktivující mutace vedou k aktivaci signálních drah umožňujících nekontrolovatelnou proliferaci buněk a mají též antiapoptotický účinek na bun-ky. Vedle AML může dojít i k indukci akutní lymfoblastic- ké leukémie (ALL), protože část pacientů s fuzním protei- nem RUNX1-ETO vykazuje i expresi lymfoidního antigenu CD4. Popsaný model (**obr.5**) má samozřejmě význam i pro terapii a byly vyvinuty inhibitory FLT3 a dalších recepto- rových tyrosinkináz, které jsou již i klinicky zkoušeny (37-40). Signální dráhu NRAS lze inhibovat pomocí inhibitorů farnesylace samotného proteinu NRAS nebo inhibicí MAPK (41,42). Farnesylace je posttranslační modifikace, kde RAS je aktivován enzymem farnesyltransferázou, která přidává isoprenylovou skupinu k proteinu RAS (41).

Fuzní proteiny RUNX1-EV11, RUNX1-MDS1, RUNX1-MDS1-EV11 a RUNX1- EAP

Uvedené fuzní proteiny vznikají přestavbou chromozomů t(3;21)(q26;q22) a nachází se u pacientů s blastickou krizí chronické myeloidní leukémie a často jsou i důsledkem léč- by u pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) a AML. N-koncová část RUNX1 obsahující oblast Runt vytvoří hybridní protein s proteinem EV11 („ecotropic viral integration site 1“), obsahujícím oblasti zinkových prstů (**obr.2**). Existují nejméně 4 mechanismy, kterými fuzní pro- teiny, obsahující RUNX1 a EV11, způsobí maligní transfor- maci hematopoetických kmenových buněk. Prvním z nich je popsán mechanismus změny transkripce cílových genů transkripčního faktoru RUNX1, který se fuzí mění z akti-

vátoru transkripce na represor transkripce (**obr.3**) (43). Dru- hým mechanismem je inhibice signální dráhy transformač- ního růstového faktoru- β (TGF- β) fuzním proteinem. V tomto případě fuzní protein váže svou částí EV11 přena- šeč signálu TGF- β , protein Smad3 a tím brání jeho účinko- vání jako transkripční faktor pro expresi cílových genů půso- bení TGF- β (44). Třetím mechanismem, který se podílí na vyvolání maligní transformace hematopoetických kmen- ových buněk je inhibice aktivity c-Jun N-koncové kinázy (JNK) patřící do skupiny MAPK. Tato inhibice JNK zabraňuje stre- sem indukované apoptóze buněk. Čtvrtým mechanismem je potom zvýšení aktivity transkripčního faktoru AP-1 aktivací promotoru genu pro c-Fos pomocí fuzního proteinu RUNX1- EV11. Všechny 4 mechanismy se podílí na maligní transfor- maci hematopoetických kmenových buněk (43). Expresí fuzního genu *RUNX1-MDS1-EV11* v buňkách kostní dřeně myši po retrovirové transdukcii způsobila leukemii 5 až 13 měsíců po transplantaci myši těmito buňkami (45). Gen *EAP* kóduje ribozomální protein L22. Čtecí rámec tohoto genu se však změní při vzniku hybridního genu *RUNX1EAP* a translace odpovídající mRNA končí po při- dání 17 aminokyselinových zbytků, které nejsou kódovány genem *EAP*, k oblasti Runt proteinu RUNX1 (16). Malý gen *MDS1* kóduje protein o 170 aminokyselinových zbytcích. Fuzní protein RUNX1-MDS1 obsahuje stejnou část protei- nu RUNX1 jako fuzní protein RUNX1-EAP (16). Oba tyto fuzní proteiny inhibují např. aktivaci promotoru genu *CSF1R* („macrophage colony stimulating factor receptor 1“), který je normálně cílovým genem transkripčního fak- toru RUNX1 (16). Uvedené fuzní proteiny způsobí trans- formaci fibroblastů *in vitro* a růst nádoru po injekci transfe- kovaných buněk do athymických nahých myši (16).



Obr. 5.: Model leukemogeneze vyžadující dvě genetické změ- ny (dva údery). Samotný fuzní protein RUNX1-ETO nevyvo- lá maligní transformaci, ale ta nastane např. ve spojitosti s dal- ší mutací, kterou může být aktivující mutace tyrosinkináz Flt3 nebo Kit nebo mutace NRAS. Maligní transformaci lze zabrá- nit účinkem inhibitorů histondeacetyláz, inhibitorů recepto- vých tyrosinkináz a inhibitorů signální dráhy NRAS.

Fuzní protein RUNX1-MTG16

Tento fuzní protein je výsledkem poměrně vzácné přestav- by chromozomů t(16;21)(q24;q22), která se vyskytuje u myeloidních leukémií jako následek jejich léčby (46). Chi- merní protein obsahuje N-koncovou část RUNX1 včetně oblasti Runt (177 aminokyselinových zbytků) fuzovanou k C-konci proteinu MTG16 (527 aminokyselinových zbytků). MTG16 je jaderný protein patřící do rodiny ETO/MTG8

a obdobně také interaguje s HDAC a působí jako korepresor transkripce (47). Fuzní protein RUNX1-MTG16 působí tedy jako korepresor transkripce cílových genů řízených transkripčním faktorem RUNX1. MTG16 je také kandidátem nádorového supresoru u karcinomu prsu (48) a ztráta jeho funkce způsobená přestavbou chromozomů může také přispívat k transformaci hematopoetických buněk.

Fuzní protein TEL/ETV6-RUNX1

Tento fuzní protein, vzniklý přestavbou chromozomů t(12;21)(p13;q22), se vyskytuje asi u čtvrtiny pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) (12,4952). Fuzní protein opět působí jako korepresor transkripce cílových genů transkripčního faktoru RUNX1 (obr.2) (53). Fuzní protein také inhibuje normální funkci transkripčního faktoru TEL, který je potřebný k ustavení hematopoézy v kostní dřeni a to též přispívá ke vzniku leukémie (54).

Fuzní protein RUNX1-FOG2

Gen *RUNX1* je za oblastí Runt fuzován k genu *FOG2* přestavbou chromozomů t(X;21)(p22.3;q22.1) (17). Odpovídající hybridní protein RUNX1-FOG2 potlačuje aktivitu transkripčních CBF a GATA1 opět mechanismem koreprese transkripce cílových genů těchto transkripčních faktorů a podílí se tak na patogenezi myelodysplazie. Fuzní protein totiž váže korepresor CtBP („C-terminal binding protein“) a HDAC (17).

Fuzní protein RUNX1-USP42

Gen *RUNX1* je v intronu 7 fuzován k intronu 1 genu *USP42* („ubiquitin specific protease“) v chromozomální přestavbě t(7;21)(p22;q22) (20). Deregulace ubiquitinylace uvedenou chromozomální přestavbou zřejmě hraje úlohu v patogenezi AML.

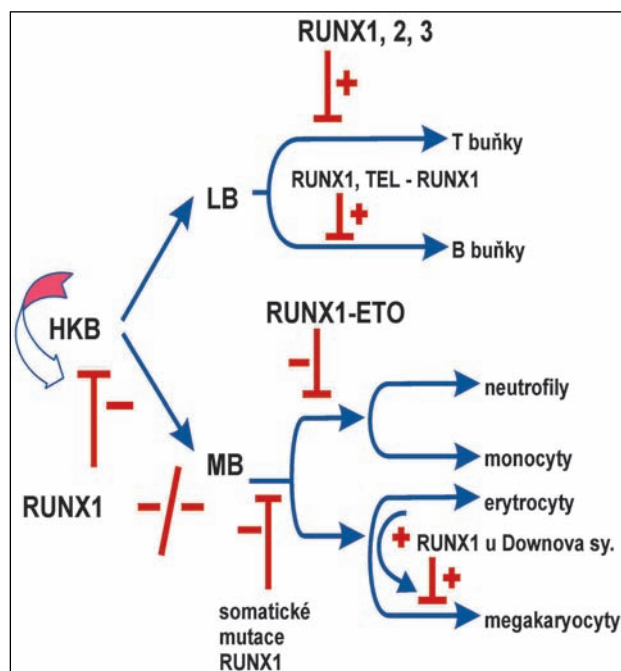
Fuzní protein CBFa-SMMHC/MYH11

Gen *MYH11* kóduje těžký řetězec myosinu SMMHC („smooth muscle myosin heavy chain“) a fuzní gen *CBFB-MYH11* vzniklý inverzí chromozomu 16 kóduje hybridní protein CBFa-SMMHC, který inaktivuje funkci transkripčního faktoru RUNX1 (55,56). Fuzní protein heterodimerizuje s Runx1 silněji než samotný CBFa a Runx1 je tím držen v cytoplazmě buněk a nemůže fungovat jako transkripční faktor v jádře buněk. Dalším mechanismem podílejícím se na leukemogenezi je opět funkce fuzního genu jako korepresoru v komplexu s korepresorem mSin3A a HDAC8 (57). U 70% pacientů s AML a s inverzí chromozomu 16 se vyskytují už zmíněné aktivující mutace KIT, FLT3 a NRAS a proto pro ně zřejmě platí model leukemogeneze ukázaný na obr. 5 a hypotéza dvou potřebných změn (úderů), kde uvedené aktivující mutace patří do první třídy tzv. proliferativních a inv(16) do mutací druhé třídy tzv. blokujících diferenciaci (58).

Vliv množství funkčního transkripčního faktoru RUNX1 na leukemogenezi

Pro normální vývoj hematopoetických buněk, proliferaci a diferenciaci je třeba přes 50% funkčního proteinu RUNX1 (59). Obr.6 přehledně ukazuje vliv deregulace exprese genů *RUNX*, fuzních proteinů obsahujících Runx1 a mutací v *RUNX1* na hematopoetické kmenové buňky (HKB) a na jednotlivé linie lymfoidních (LB) a myeloidních (MB) buněk

(60). Ztráta funkce RUNX1 je důležitá u myeloidních leukémií (AML), zatímco pro lymfoidní leukémie (ALL) a T-buněčné lymfomy je charakteristická dominantně onkogenní úloha genů *RUNX*. Účinek fuzního proteinu TEL-RUNX1 je podobný vlivu zvýšené exprese RUNX1 a zvýšená hladina RUNX1 byla často pozorována u ALL dětských pacientů, často jako důsledek zmnování části chromozomu 21, ale i v případech způsobených jiným mechanismem (60, 61). Pro tento závěr svědčí i snížený výskyt fuzního proteinu TEL-RUNX1 u dětí s Downovým syndromem i když ALL je u nich běžná a dochází u nich ke zvýšené expresi RUNX1. Tento model však nehraje s rozdílnou úlohou RUNX1 jako stimulatoru transkripce po vazbě koaktivátorů transkripce a fuzního proteinu TEL- RUNX1 jako korepresoru transkripce (obr.3). To však hypoteticky lze vysvětlit tím, že u ALL je důležitá jen funkce korepresoru transkripce a tu vedle fuzního proteinu TEL-RUNX1 hraje i zvýšená exprese některého dalšího genu *RUNX* iniciovaná zvýšenou expresí RUNX1. Zvýšená exprese genu *RUNX1* byla pozorována i u nehematologických malignit, např. karcinomu sliznice dělohy (62).



Obr. 6.: Model pro vliv deregulace exprese genů *RUNX* vzhledem k liniím a ke stádiu diferenciaci v hematopoéze. Šipky a značky pro blok ukazují stimulaci a inhibici diferenciaci, zatímco symboly + a - značí zda vliv je zprostředkován přebytkem nebo nedostatkem aktivity RUNX. Zvýšená exprese RUNX 1,2,3 je spojena s blokem diferenciaci u lymfoidních T-buněk (T-buněčné lymfomy u myši). Zmnování genu RUNX1 a zvýšená exprese RUNX1 byla pozorována u lidské ALL a u Downova syndromu. Účinek fuzního proteinu TEL-RUNX1 je funkčně podobný zvýšené expresi RUNX1. Zvýšená exprese RUNX1 u pacientů s Downovým syndromem vede k megakaryocytární leukémii (AML-M7). Ztráta funkce RUNX1 v kmenových buňkách vede k bloku diferenciaci a zabrání definitivní erythropoeze. Somatické mutace RUNX1 brání časnému vývoji myeloidních buněk zatímco fuzní protein RUNX1-ETO brání pozdějšímu vývoji myeloidních buněk.

Příkladem důležité úlohy RUNX1 pro megakaryopoezu u člověka je vzácný syndrom „dědičná porucha destiček s predispozicí k akutní myeloidní leukemii „ FPD/AML („familial platelet disorder“). Jedná se o autozomálně dominantně dědičnou chorobu spojenou s vrozenými mutacemi jedné alely genu *RUNX1* na chromozomu 21q22.3 (63,64). Jednotlivci z postižených rodin trpí od narození trombocytopenií a v přibližně 35% onemocní AML v průměru ve věku 33 let (64). Jelikož pouze část těchto osob s mutací v jedné alele genu *RUNX1* onemocní AML, je zřejmé že tato mutace nestačí k vyvolání leukemie. Obvykle lze však u případů, kde dojde k přechodu do AML nalézt v době diagnózy AML další abnormality v karyotypu (65). Totéž platí pro pacienty se sporadickým výskytem AML a s mutacemi v genu *RUNX1*.

Na obr.1 je znázorněn gen *RUNX1*, kde číslování exonů odpovídá práci autorů Levanon et al. (66). Existuje též starší číslování exonů genu *RUNX1* (67), kde iniciační kodon transkriptu z promotoru 2 je v exonu 3 což odpovídá exonu 2 na obr.1. Zatímco délka proteinu RUNX1 odpovídající transkriptu z P1 je 480 aminokyselinových zbytků, u proteinu RUNX1 odpovídajícího transkriptu z P2 je 453 aminokyselinových zbytků. Frekvence bodových mutací RUNX1 u nově zachycených případů AML je nízká a větší je pouze u nediferenciovaného fenotypu FAB-M0 (68,69). Zde se většinou jedná o mutace v obou alelách genu *RUNX1*. Bodové mutace RUNX1 byly také nalezeny u preleukemie, myelodysplastického syndromu (MDS) a to u japonských pacientů, kteří přežili výbuch atomové bomby v Hirošimě (70), u MDS a AML po terapii alkylačními látkami a inhibitory topoisomerázy II (71) a také u MDS přecházejícího do AML (forma s refrakterní anemií a přebytkem blastů a tatáž forma s blasty v transformaci) (72,73). Bodové mutace jsou často ve vazebné oblasti RUNX1 na DNA, tedy v oblasti Runt, ale také další bodové mutace mimo tuto oblast byly popsány (74,75).

Mutace RUNX1 jsou velmi vzácné u chronické myeloidní leukemie (CML) a nehrají úlohu v přechodu CML do blastické krize, protože mutace RUNX1 byla nalezena jen u jednoho z 84 případů CML v blastické krizi (76,77).

Úloha genu RUNX2 při vzniku nádorů

Zmnožení genu *RUNX2* na chromozomu 6p21 bylo popsáno u několika karcinomů, zvláště u osteosarkomu (78,79). Následky zvýšené exprese genu *RUNX2* u osteosarkomu nejsou zatím známy. Exprese RUNX2 probíhá u osteoprogenitorů i u zralých osteoblastů a hraje úlohu v proliferaci i diferenciaci buněk zahrnutých v tvorbě skeletu (80). RUNX2 má vliv i na expresi genů zahrnutých v angiogeneze, např. vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a genů pro matrixové metaloproteinázy 9 a 13, osteopontin a kolagenázy s úlohou při migraci endoteliálních buněk, degradaci extracelulární matrix a tvorbě metastáz (81). Karcinomy prsu, prostaty a plic se vyznačují expresí několika proteinů, které jinak nacházíme jen u buněk skeletu, např. kostní sialoprotein a další proteiny typické pro osteoblasty (81). Tyto produkty usnadňují interakci mezi nádorem a mikroprostředím kostí. Exprese RUNX2 byla prokázána u karcinomů prsu i prostaty (82,83). Karcinomy prsu často metastazují do kostí a *in vivo* bylo ukázáno, že inhibice aktivity RUNX2 zabrání metastazujícím buňkám karcinomu prsu v jejich osteolytické aktivitě (82). Inhibici aktivity RUNX2

lze dosáhnout zkrácením proteinu RUNX2 o C-koncovou část, která obsahuje oblast umožňující vazbu na jadernou matrix (viz obr.2). RUNX2 interaguje s receptorem pro estrogen a zvyšuje tím svou aktivitu transkripčního faktoru (84). Zatímco buňky normální prostaty vykazují expresi všech tří genů *RUNX* (*RUNX1*, *RUNX2* a *RUNX3*), buňky karcinomu prostaty vykazují jen expresi genů *RUNX1* a *RUNX2*. Produkty exprese obou genů, proteiny RUNX1 a RUNX2 společně s transkripčním faktorem rodiny ETS (PDEF, „prostate derived ETS factor“) a receptorem pro androgen regulují expresi genu pro prostatický specifický antigen (PSA). Zbývá zjistit další cílové geny v epiteliálních buňkách prsu a prostaty, které jsou regulovány transkripčními faktory RUNX a to zřejmě povede k vývoji nových terapií pro léčbu karcinomu prsu a prostaty (82,83). Onkogenní potenciál RUNX2 byl dále prokázán v modelovém systému myších buněk T-lymfomů s expresí c-MYC, kde RUNX2 vykazoval antiapoptotický a proproliferační vliv (85).

Úloha genu RUNX3 při vzniku nádorů

Gen *RUNX3* leží na krátkém raménku chromozomu 1 (1p36.11-1p36.13), tedy v oblasti, která je často deletována u karcinomů žaludku (86). A v případech, kdy není tato oblast deletována často nacházíme sníženou expresi RUNX3, přibližně u 60% analyzovaných primárních karcinomů žaludku (87). Exprese RUNX3 je snížena až o 90% v pozdních stádiích metastazujících karcinomů žaludku. Z analýzy 119 vzorků karcinomu žaludku však byla nalezena pouze jedna mutace genu *RUNX3*, záměna C>T v poloze C373, která znamenala náhradu argininu 122 za cystein (R122C) uvnitř oblasti Runt (88). O něco větší procento bodových mutací genu *RUNX3* bylo nalezeno při analýze 34 případů karcinomu močového měchýře (89). Zde byly nalezeny mutace u dvou pacientů a to opět v oblasti Runt, což znemožňuje vazbu RUNX3 na DNA a jeho funkci transkripčního faktoru. Malý výskyt mutací genu *RUNX3* neposiluje teorii o úloze RUNX3 jako nádorového supresoru. Epiteliální tkáň žaludku u myši s vyřazenou funkcí genu *RUNX3* („*RUNX3*knockout“) vykazuje hyperplazii v důsledku zvýšené proliferace a snížené apoptózy způsobených sníženou citlivostí k transformačnímu růstovému faktoru beta (TGF-β) (88). RUNX3 inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu stejným mechanismem i u buněk adenokarcinomu jícnu (90). RUNX3 má antionkogenní aktivitu a gen pro RUNX3 je vedle časté delece u karcinomů žaludku také často hypermetetylován ve své P2 promotorové oblasti v CpG ostrůvcích. Epigeneticky je tím inhibována transkripce genu *RUNX3* a to nejen u karcinomů žaludku, ale i u karcinomů plic, pankreasu, jater, prostaty, žlučových cest, prsu, děložní sliznice, děložního čípku, močového měchýře, varlat a kolorektálních karcinomů (89, 91-95).

Závěr

RUNX1 hraje nezastupitelnou úlohu při kontrole růstu myeloidních buněk. Cílovými geny působení RUNX1 jsou totiž geny kódující klíčové proteiny zahrnuté v myelopoeze. RUNX1 je však také propojen se signálními dráhami dalších nádorových supresorů jako jsou TGF-β a p53. RUNX1 aktivuje gen *CDKN2A*, který kóduje protein p14^{ARF} („alternative reading frame“), nádorový supresor, nezbytný pro stabilizaci p53 v odpovědi na zvýšenou expresi onkogenů,

např. myc, ras (96). RUNX1-ETO naopak inhibuje expresi genu *CDKN2A*.

Průkaz fuzních proteinů na kterých se podílí RUNX1 nebo CBFβ má i důležitý význam v prognóze leukemických pacientů. Přestavby chromozomů jejichž výsledkem jsou fuzní proteiny RUNX1-ETO a CBFβ-SMMHC mají při odpovídající terapii příznivou prognózu u dospělých pacientů s AML. Přítomnost fuzního proteinu TEL-RUNX1 je podle výsledků části onkologických center příznivá pro prognózu u dětských pacientů s ALL a v soulase s tím bylo nalezeno menší množství tohoto fuzního proteinu v okamžiku relapsu než v čase stanovení diagnózy. Jiná hematologická pracoviště však nezjistila rozdíl v prognóze u dětských pacientů s ALL a fuzním proteinem TEL-RUNX1 a také nenašli menší množství fuzního proteinu v čase relapsu než v čase diagnózy (97).

Ztráta genů pro RUNX2 a RUNX3 by mohla vést ke stejnému účinku v jiných typech buněk jako ztráta genu pro RUNX1 u myeloidních buněk. RUNX3 se podílí na zprostředkování účinku TGF-β v epiteliálních buňkách a ztráta

genu pro RUNX3 vede ke karcinomu sliznice žaludku. Zatím se však neobjevila práce ukazující, že ztráta genu pro RUNX2 vede k tvorbě karcinomu. Úloha nádorového supresoru byla tedy zatím potvrzena jen pro RUNX1 a RUNX3. Osteoblasty s vyřazeným genem *RUNX2* vykazují překvapivě zvýšenou rychlost růstu *in vitro* (80). RUNX2 nefunguje také v diferenciaci osteoblastů u osteosarkomů a to dokonce i v případech, že exprese proteinu RUNX2 byla prokázána (98). Pro cílenou terapii nádorů na jejichž vzniku se podílejí transkripční faktory RUNX je nezbytné dokonaleji prozkoumat cílové geny těchto faktorů u karcinomů a hematologických malignit. Technika mikročipů („microarrays“) a další dnes dostupné techniky pro zjištění exprese cílových genů regulovaných transkripčními faktory RUNX v buňkách nádoru pomůže v diagnostice a terapii těchto nádorů.

Poděkování

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/9045-3. Autor děkuje Ing. Janě Burjankové za překreslení obrázků.

Literatura:

- van Wijnen AJ, Stein GS, Gergen JP et al. Nomenclature for Runt-related (RUNX) proteins. *Oncogene* 2004; 23: 4209-4210.
- Amati P. Polyoma regulatory region: a potential probe for mouse cell differentiation. *Cell* 1985; 43: 561-562.
- Miyoshi H, Shimizu K, Kozu T. et al. t(8;21) breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10431-10434.
- Wang S, Wang Q, Crute BE, et al. Cloning and characterization of subunits of the T-cell receptor and murine leukemia virus enhancer core-binding factor. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 3324-3339.
- Ogawa E, Inuzuka M, Maruyama M et al. Molecular cloning and characterization of PEBP2β, the heterodimeric partner of a novel Drosophila runt-related DNA binding protein PEBP2α. *Virology* 1993; 194: 314-331.
- Huang G, Shigesada K, Ko K et al. Dimerization with PEBP2 B protects RUNX1/AML1 from ubiquitin-proteasome-mediated degradation. *EMBO J* 2001; 20: 723-733.
- Sasaki K, Yagi H, Bronson RT et al. Absence of fetal liver hematopoiesis in mice deficient in transcriptional coactivator core binding factor beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11723-11727.
- Wang Q, Stacy T, Miller JD et al. The CBFβ subunit is essential for CBFα2 (AML1) function in vivo. *Cell* 1996; 87: 697-708.
- Okuda T, van Deursen J, Hiebert SW et al. AML1, the target of multiple chromosomal translocation in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* 1996; 84: 321-330.
- Lo Coco F, Pisegua S, Divero D. The AML1 gene: a transcription factor involved in the pathogenesis of myeloid and lymphoid leukemia. *Hematologica* 1997; 82: 364-370.
- Lorsbach RB, Downing JR. The role of the AML1 transcription factor in leukemogenesis. *Int J Hematol* 2001; 74: 258-265.
- Zuna J. Úloha genů TEL a AML1 v patogenezi hematologických malignit. *Čas lékař čes* 2001; 140: 131-137.
- Asou N. The role of a Runt domain transcription factor AML1/RUNX1 in leukemogenesis and its clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 129-150.
- Yamagata T, Maki K, Mitani K. Runx1/AML1 in normal and abnormal hematopoiesis. *Int J Hematol* 2005; 82: 1-8.
- Mikhail FM, Coignet L, Hatem N et al. A novel gene, FGA7, is fused to RUNX1/AML1 in a t(4;21)(q28;q22) in a patient with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39: 110-118.
- Nucifora G, Begy CR, Erickson P et al. The 3;21 translocation in myelodysplasia results in a fusion transcript between the AML1 gene and the gene for EAP, a highly conserved protein associated with the Epstein-Barr virus small RNA EBER1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7784-7788.
- Chan EM, Comer EM, Brown FC et al. AML1-FOG2 fusion protein in myelodysplasia. *Blood* 2005; 105: 4523-4526.
- Zhang Y, Emmanuel N, Kamboj G et al. PRDX4, a member of the peroxiredoxin family, is fused to AML1 (Runx1) in an acute myeloid leukemia patient with a t(X;21)(p22;q22). *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40: 365-370.
- Sakai I, Tamura T, Narumi H et al. Novel RUNX1-PRDM16 fusion transcripts in a patient with acute myeloid leukemia showing t(1;21)(p36;q22). *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44: 265-270.
- Paulsson K, Békássy AN, Olafsson T et al. A novel and cytogenetically cryptic t(7;21)(p22;q22) in acute myeloid leukemia results in fusion of *RUNX1* with the ubiquitin-specific protease gene *USP42*. *Leukemia* 2005; 20: 224-229.
- Di Croce L. Chromatin modifying activity of leukaemia associated fusion proteins. *Hum Mol Genet* 2005; 14: R77-R84.
- Erickson P, Gao J, Chang KS et al. Identification of breakpoints in t(8;21) acute myelogenous leukemia and isolation of a fusion transcript, AML1/ETO, with similarity to Drosophila segmentation gene, runt. *Blood* 1992; 80:1825-1831.
- Nisson PE, Watkins PC, Sacchi N. Transcriptionally active chimeric gene derived from the fusion of the AML1 gene and a novel gene on chromosome 8 in t(8;21) leukemic cells. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 63: 81-88.
- Miyoshi H, Kozu T, Shimizu K et al. The t(8;21) translocation in acute myeloid leukemia results in production of an AML1-MTG8 fusion transcript. *EMBO J*. 1993; 12: 2715-2721.
- Choi Y, Elagib KE, Goldfarb AN. AML1-ETO-mediated erythroid inhibition: new paradigms for differentiation blockade by a leukemic fusion protein. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2005; 15: 207-216.
- Amann JM, Nip J, Strom DK et al. ETO, a target of t(8;21) in acute leukemia, makes distinct contacts with multiple histone deacetylases and binds mSin3A through its oligomerization domain. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 6470-6483.
- Dannenberg J-H, David G, Zhong S et al. mSin3A corepressor regulates diverse transcriptional networks governing normal and neoplastic growth and survival. *Genes Dev* 2005; 19: 1581-1595.
- Wang J, Sauntharajah Y, Redner RL et al. Inhibitors of histone dea-

- cetylase relieve ETO-mediated repression and induce differentiation of AML1-ETO leukemic cells. *Cancer Res* 1999; 59: 2766-2769.
29. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 38-51.
30. Gozzini A, Santini V. Butyrates and decitabine cooperate to induce histone acetylation and granulocytic maturation of t(8;21) acute myeloid leukemia blasts. *Ann Hematol* 2005; 84 Suppl 13: 54-60.
31. Liu S, Shen T, Huynh L et al. Interplay of RUNX1/MTG8 and DNA methyltransferase 1 in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 2005; 65: 1277-1284.
32. Vangala RK, Heiss-Neumann MS, Rangatia JS et al. The myeloid master regulator transcription factor PU.1 is inactivated by AML1-ETO in t(8;21) myeloid leukemia. *Blood* 2003; 101: 270-277.
33. Kuchenbauer F, Feuring-Buske M, Buske C. AML1-ETO needs a partner. New insights into the pathogenesis of t(8;21) leukemia. *Cell Cycle* 2005; 4: e1-e3.
34. Yan M, Burel SA, Peterson LF et al. Deletion of an AML1-ETO C-terminal NcoR/SMRT-interacting region strongly induces leukemia development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17186-17191.
35. Schessl C, Rawat VPS, Cusan M et al. The AML1-ETO fusion gene and the FLT3 length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 2159-2168.
36. Schnittger S, Kohl TM, Haeflrich T et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006; 107: 1791-1799.
37. Klenner P. Protinádorová chemoterapie pro 21. století. *Klin Onkol* 2003; 16: 243-248.
38. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106: 1154-1163.
39. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
40. Tickenbrock L, Muller-Tidow C, Berdel WE, Serve H. Emerging FLT3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11: 153-65.
41. Appels NMGM, Beijnen JH, Schellens JHM. Development of farnesyltransferase inhibitors: a review. *Oncologist* 2005; 10: 565-578.
42. Milella M, Precupanu CM, Gregorj C et al. Beyond single pathway inhibition: Mek inhibitors as a platform for the development of pharmacological combinations with synergistic antileukemic effects. *Curr. Pharm Des* 2005; 11: 2779-2795.
43. Mitani K. Molecular mechanisms of leukemogenesis by AML1/EVI-1. *Oncogene* 2004; 23: 4263-4269.
44. Kurokawa M, Mitani K, Imai Y et al. The t(3;21) fusion product, AML1/Evi-1, interacts with Smad3 and blocks transforming growth factor- β -mediated growth inhibition of myeloid cells. *Blood* 1998; 92: 4003-4012.
45. Cuenca GM, Nucifora G, Ren R. Human AML1/MDS1/EVI1 fusion protein induces an acute myelogenous leukemia (AML) in mice: A model for human AML. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1760-1765.
46. Gamou T, Kitamura E, Hosoda F et al. The partner of AML1 in t(16;21) myeloid malignancies is a novel member of the MTG8 (ETO) family. *Blood* 1998; 91: 4028-4037.
47. Hoogeveen AT, Rossetti S, Stoyanova V et al. The transcriptional corepressor MTG16a contains a novel nucleolar targeting sequence deranged in t(16;21) positive myeloid malignancies. *Oncogene* 2002; 21: 6703-6712.
48. Kochetkova M, McKenzie OL, Bais AJ et al. CBFA2T3 (MTG16) is a putative breast tumor suppressor gene from the breast cancer loss of heterozygosity region at 16q24.3. *Cancer Res* 2002; 62: 4599-4604.
49. Golub TR, Baker GF, Bohlander SK et al. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4917-4921.
50. Romana SP, Poirel H, Le Coniat M et al. High frequency of t(12;21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86: 4263-4269.
51. Zuna J, Hrušák O, Kalinova M et al. TEL/AML1 positivity in childhood ALL: average or better prognosis? *Leukemia* 1999; 13: 22-24.
52. Zuna J, Krejci O, Madzo J et al. TEL/AML1 and immunoreceptor gene rearrangements-which comes first? *Leuk Res* 2005; 29: 633-639.
53. Guidez F, Petrie K, Ford AM et al. Recruitment of the nuclear receptor corepressor N-CoR by the TEL moiety of childhood leukemia-associated TEL-AML1 oncoprotein. *Blood* 2000; 96: 2557-2561.
54. Wang LC, Swat W, Fujiwara Y et al. The TEL/ETV6 gene is required specifically for hematopoiesis in the bone marrow. *Genes Dev* 1998; 12: 2392-2402.
55. Trnková Z, Peková S, Bedřiková R et al. Type JCBF β /MYH11 transcript in the M4Eo subtype of acute myeloid leukemia. *Hematology* 2003; 8: 115-117.
56. Shigesada K, van de Sluis B, Liu PP. Mechanism of leukemogenesis by the inv(16) chimeric gene CBF β /PEBP2B-MHY11. *Oncogene* 2004; 23: 4297-4307.
57. Durst KL, Lutterbach B, Kummalue T et al. The inv(16) fusion protein associates with corepressors via a smooth muscle myosin heavy-chain domain. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 607-619.
58. Reilly JT. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia, and inv(16) (p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis? *Br J Haematol* 2005; 128: 18-34.
59. Nimer SD. Blood and Runx1: got to have it, really need it. *Blood* 2004; 104: 3420-3421.
60. Cameron ER, Neil JC. The RUNX genes: lineage-specific oncogenes and tumor suppressors. *Oncogene* 2004; 23: 4308-4314.
61. Blyth K, Cameron ER, Neil JC. The RUNX genes: gain or loss of function in cancer. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 376-387.
62. Planaguma J, Díaz-Fuertes M, Gil-Moreno A et al. A differential gene expression profile reveals overexpression of RUNX1/AML in invasive endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 2004; 64: 8846-8853.
63. Song W-J, Sullivan MG, Legare RD et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukemia. *Nat Genet* 1999; 23: 166-175.
64. Minelli A, Maserati E, Rossi G et al. Familial platelet disorder with propensity to acute myelogenous leukemia: Genetic heterogeneity and progression to leukemia via acquisition of clonal chromosome anomalies. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40: 165-171.
65. Ganly P, Walker RC, Morris CM. Familial mutations of the transcription factor RUNX1 (AML1, CBFA2) predispose to acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1-10.
66. Levanon D, Glusman C, Bangsow T et al. Architecture and anatomy of the genomic locus encoding the human leukemia-associated transcription factor RUNX1/AML1. *Gene* 2001; 262: 23-33.
67. Miyoshi H, Ohira M, Shimizu K et al. Alternative splicing and genomic structure of the AML1 gene involved in acute myeloid leukemia. *Nucl Acids Res* 1995; 23: 2762-2769.
68. Langabeer SE, Gale RE, Rollinson SJ et al. Mutations of the AML1 gene in acute myeloid leukemia of FAB types M0 and M7. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34: 24-32.
69. Osato M. Point mutations in the RUNX1/AML1 gene: another actor in RUNX leukemia. *Oncogene* 2004; 23: 4284-4296.
70. Harada H, Harada Y, Tanaka H et al. Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Blood* 2003; 101: 673-680.
71. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard JP. Mutations of AML1 are common in therapy with alkylating agents and are significantly associated with deletion or loss of chromosome arm 7q and with subsequent leukemic transformation. *Blood* 2004; 104: 1474-1481.
72. Harada H, Harada Y, Niimi H et al. High incidence of somatic mutations in the AML1/RUNX1 gene in myelodysplastic syndrome and low blast percentage myeloid leukemia with myelodysplasia. *Blood* 2004; 103: 2316-2324.
73. Steensma DP, Gibbons RJ, Mesa RA et al. Somatic mutations in RUNX1/CBFA2/AML1 are common in high-risk myelodysplastic syndrome, but not in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eu r J Haematol* 2005; 74: 47-53.
74. Imai Y, Kurokawa M, Izutsu K et al. Mutational analyses of the AML1 gene in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 617-621.
75. Carnicer MJ, Nomdedéu JF, Lasa A et al. AML-1 mutations outside the RUNT domain: description of two cases in myeloid malignancies. *Leukemia* 2002; 16: 2329-2332.
76. Steer EJ, Goldman JM, Cross NCP. Mutations of the transcription fac-

- tor AML1/CBFA2 are uncommon in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2001 nebo 2000; : 476-477.
77. Corm S, Biggio V, Roche-Lestienne C et al. Coexistence of AML1 /RUNX1 and BCR-ABL point mutations in an imatinib-resistant form of CML. *Leukemia* 2005; 19: 1991-1992.
 78. Forus A, Weghuis DO, Smeets D et al. Comparative genomic hybridization analysis of human sarcomas: II. Identification of novel amplifications at 6p and 17p in osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 15-21.
 79. Lau CC, Harris CP, Lu XY et al. Frequent amplification and rearrangement of chromosomal bands 6p12-p21 and 17p11.2 in osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39: 11-21.
 80. Pratap J, Galindo M, Zaidi SK et al. Cell growth regulatory role of Runx2 during proliferative expansion preosteoblasts. *Cancer Res* 2003; 63: 5357-5362.
 81. Barnes GL, Hebert KE, Kamai M et al. Fidelity of Runx2 activity in breast cancer cells is required for the generation of metastases-associated osteolytic disease. *Cancer Res* 2004; 64: 4506-4513.
 82. Javed A, Barnes GL, Pratap J et al. Impaired intranuclear trafficking of Runx2 (AML3/CBFA1) transcription factors in breast cancer inhibits osteolysis *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1454-1459.
 83. Fowler M, Borazanci E, McGhee L et al. RUNX1 (AML-1) and RUNX2 (AML-3) cooperate with prostate-derived Ets factor to activate transcription from the PSA upstream regulatory region. *J Cell Biochem* 2006; 97: 1-17.
 84. McCarthy TL, Chang W-Z, Liu Y, Centrella M. Runx2 integrates estrogen activity in osteoblasts. *J Biol Chem* 2003; 278 : 43121-43129.
 85. Blyth K, Vaillant F, Hanlon L et al. Runx2 and MYC collaborate in lymphoma development by suppressing apoptotic and growth arrest pathways *in vivo*. *Cancer Res* 2006; 66: 2195-2201.
 86. Bae SC, Takahashi E, Zhang YW et al. Cloning, mapping and expression of PEBP2 alpha C, a third gene encoding the mammalian Runt domain. *Gene* 1995; 159: 245-248.
 87. Lund AH, van Lohuizen M. RUNX: a trilogy of cancer genes. *Cancer Cell* 2002; 1: 213-215.
 88. Li QL, Ito K, Sakakura C et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* 2002; 109: 113-124.
 89. Kim W-J, Kim E-J, Jeong P et al. RUNX3 inactivation by point mutations and aberrant DNA methylation in bladder tumors. *Cancer Res* 2005; 65: 9347-9354.
 90. Torquati A, O'Rear L, Longobardi L et al. RUNX3 inhibits cell proliferation and induces apoptosis by reinstating transforming growth factor beta responsiveness in esophageal adenocarcinoma cells. *Surgery* 2004; 136: 310-316.
 91. Li Q-L, Kim H-R, Kim W-J et al. Transcriptional silencing of the RUNX3 gene by CpG hypermethylation is associated with lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 223-228.
 92. Ku J-L, Kang S-B, Shin Y-K et al. Promoter hypermethylation down-regulates RUNX3 gene expression in colorectal cancer cell lines. *Oncogene* 2004; 23: 6736-6742.
 93. Xiao WH, Liu WW. Hemizygous deletion and hypermethylation of RUNX3 gene in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 376-380.
 94. Kato N, Tamura G, Fukase M et al. Hypermethylation of the RUNX3 gene promoter in testicular yolk sac tumor of infants. *Am J Pathol* 2003; 163: 387-391.
 95. Goel A, Arnold CN, Tassone P et al. Epigenetic inactivation of RUNX3 in microsatellite unstable sporadic colon cancers. *Int J Cancer* 2004; 112: 754-759.
 96. Hiebert SW, Reed-Inderbitzin EF, Amann J et al. The t(8; 21) fusion protein contacts co-repressors and histone deacetylases to repress the transcription of the p14ARF tumor suppressor. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 30: 177-183.
 97. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukemia. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 502-513.
 98. Thomas DM, Johnson SA, Sims NA et al. Terminal osteoblast differentiation, mediated by runx2 and p27^{KIP1}, is disrupted in osteosarcoma. *J Cell Biol* 2004; 167: 925-934.

Došlo: 31. 3. 2006
Prijato: 15. 5. 2006

MDR1/PGP GÉN Z POHLADU EPIGENETIKY, FARMAKOGENETIKY A JEHO ÚLOHA VO FARMAKOTERAPII V KONTEXTE MNOHOPOČETNEJ LIEKOVEJ REZISTENCIE

MDR1/PGPG GENE IN EPIGENETICS, PHARMACOGENETICS AND ITS IMPACT IN PHARMACOTHERAPY OF MULTIDRUG RESISTANCE PHENOMENON

MIROŠŠAY A., MIROSSAY L.

ÚSTAV FARMAKOLÓGIE, UNIVERZITA P. J. ŠAFÁRIKA, LF KOŠICE

Súhrn

Zavedenie konceptu farmakogenetiky alebo farmakogenomiky do klinickej praxe má význam pri individualizácii liečby a tým signifikantne ovplyvní bezpečnosť a účinnosť terapie. Enzýmy podieľajúce sa na metabolizme liečiv boli prvé, ktoré boli z tohto pohľadu intenzívne študované. Predpokladá sa, že genotypizácia poskytuje novú možnosť v predikcii individuálnej metabolickej schopnosti už pred začatím liečby. Nové technológie a rapídne vzrastajúce vedomosti o molekulovom základe chorôb otvárajú obrovské možnosti v medicíne. Dnes asi 30% pacientov dostáva neúčinnú liečbu. Toto je čiastočne spôsobené tým, že jedno liečivo sa používa pre celú populáciu, ktorá sa však v jednotlivcoch geneticky odlišuje, a tým sa znižuje jeho efektívnosť. Pochopenie molekulových mechanizmov ochorení a variability exprese génov a ich vplyv na celkovú farmakokinetiku liečiva v individuálnom prípade nám dáva možnosť liečiť oveľa efektívnejšie. Hovoríme o individualizácii terapie.

Kľúčové slova: MDR1/Pgp gén, mnohopočetná lieková rezistencia, farmakogenetika.

Summary

Introduction of concepts of pharmacogenetics to the clinical settings has had an impact on individualization of drug treatment, and could therefore contribute significantly to enhanced drug safety and efficacy. Drug-metabolizing enzymes are typical representatives that have been intensively investigated. Thus, genotyping is expected to provide a new tool for predicting individual drug-metabolizing capabilities before treatment begins. New technologies and the rapidly increasing knowledge about the molecular basis of diseases provide an important opportunity for the future of medicine. Today, on average, 30% of patients receiving medicines derive no benefit. This is partly due to the fact that one drug is used to treat a whole range of genetically different individuals and the drug is not equally effective for all. A molecular understanding of the basis of diseases plus overall as well as cellular pharmacokinetics of a drug in an individual will allow the disease to be treated much more effectively. We refer to this as individualized therapy.

Key words: MDR1/Pgp gene, multidrug resistance, pharmacogenetics.

Epigenetika

Termín epigenetika, ktorý v preklade znamená „mimo konvenčnej genetiky“ sa dnes používa najmä pri popisovaní stabilných zmien v potenciáli exprese génov, ktoré sú dôležité pre správnu proliferáciu a vývoj bunky. V minulosti sa termín „epigenetika“ používal ako forma interpretácie genotypu, počas vývoja jedinca, ktorý sa prejavuje určitým fenotypom. Epigenetické procesy sú nevyhnutné a zrejme počas normálneho vývoja a diferenciácie buniek, ale vyskytujú sa aj v dospelosti resp. zrelosti buď ako náhodné zmeny alebo zmeny vyvolané vplyvom prostredia. Epigenetické mechanizmy a procesy taktiež ochraňujú organizmus pred virálnym genómom, ktorý by potenciálne napadol funkcie buniek a viedol by k ich zániku. S rozširujúcim sa poznaním sú epigenetické deje identifikované ako postsyntetické modifikácie DNA buď samotnou DNA alebo pomocou proteínov úzko spojených s DNA ako mediátorom. Tieto modifikácie môžu byť sprostredkované proteínmi, ktoré rozpoznávajú čiastkové rozdiely a umožňujú primeraný biologický účinok [1].

Epigenetika je teda dedičná zmena v expresii génov bez alterácií v sekvencii DNA, nedochádza ani k bodovým mutáciám nukleotidov. Výskum za posledných 10 rokov dokázal, že epigenetika hrá významnú úlohu najmä v tumorigenéze. Medzi najväčšie epigenetické zmeny, ktoré sú popisované pri vývoji rakoviny sú chybné metylácie DNA génov a histónové modifikácie chromatinu.

Všeobecne môžeme povedať, že pri epigenetickom fenoméne poznáme dve kategórie kedy na úrovni chromatinu nastáva tzv. transkripčný stav, v ktorom buď dochádza k aktivácii génov alebo k ich odmlke. Históny sú stabilizačné jednotky (proteíny) formujúce chromatin pre tieto dve formy transkripčného stavu. Pomocou histónových modifikácií vznikajú vyššie formy usporiadania chromatinu, ktoré sú definované ako euchromatin (aktívna forma, aktívna transkripcia génu) a heterochromatin (pasívna forma, pasívna transkripcia, odmlka génu). Hypotéza podľa Allisa a Jenuweina (2001) predpokladá, že: a) rozdielne modifikácie na koncoch histónov môžu viesť k afinite chro-

matín asociovaných proteínov, b) modifikácie na rovnakých alebo rozdielnych koncoch histónov môžu byť navzájom závislé a generovať rôzne kombinácie na ktoromkoľvek nukleozóme, c) rozdielna kvalita vysoko usporiadaného chromatinu, ako je euchromatín a heterochromatín, je závislá na lokálnej koncentrácii a kombinácii rozdielne modifikovaných nukleozómov. Tento nukleozomálny kód je množinou rôznych epigenetických stavov, ktoré vedú k rozdielnej interpretácii genetickej informácie, ako je aktivácia génu alebo jeho inaktivácia v globálnej rovine, v bunkovej proliferácii alebo bunkovej diferenciácii [2].

Modifikácia histónov sa deje ich acetyláciou. Acetylácia histónov je dynamický proces, ktorý je regulovaný dvoma skupinami enzýmov: histónacetyltransferázou (HAT) a históndeacetylázou (HDA). Kruhlak a kol. (2001) popísali tento málo špecifický jav u buniek, ktoré vstupovali a vystupovali z mitózy [3]. Je to v kontraste s hypotézou o tom, že HAT a HDA ostávajú naviazané na mitotickom chromozóme ako epigenetickým znaku pre postmitotickú aktiváciu genómu. Títo vedci zistili, že enzýmy sa priestorovo reorganizujú a premiestňujú z kondenzovaného chromozómu vtedy, keď bunka vstúpi do mitózy. Význam epigenetickej inaktivácie génu pri rakovine je zrejmý z poznania, že takéto zmeny sú aktuálne v predispozícii pre mutačné zásahy počas progresie tumoru. Všeobecne môžeme povedať, že acetylácia N-koncov histónov vedie k aktívnej forme chromatinu (aktivácia transkripcie, zatiaľ čo metylácia naopak). Metylácia, je druhý mechanizmus pre modifikáciu histónov, kedy sú metylované zvyšky aminokyselín histónov, najčastejšie lyzín. Ďalším epigenetickým dejom je metylácia DNA, pri ktorej dochádza ku naviazaniu metylovej skupiny na sekvenciu DNA, bohatej na výskyt cytozínu a guanínu. Regulácia transkripcie génov týmito epigenetickými mechanizmami sa vyskytuje hlavne u nádorov (Tab.č.1). Napríklad, pre mismatch-repair gén MLH1 (mutL homologue 1, colon cancer, non-polyposis type 2), ktorý je často hypermetylovaný v tumoroch vyznačujúcich sa mikrosatelitnou instabilitou („min“). Karcinómy s „min“ fenotypom sú spojené s defektami DNA- mismatch repair génov [4]. Tieto zmeny v metylácii 5' konca MLH1 boli objavené aj v normálnych epiteliálnych bunkách čreva pacientov s rakovinou hrubého čreva. Metylguanínmetyltransferáza (MGMT) je ďalším z DNA-repair génov, ktorých deaktivácia je spojená s metyláciou promótoru v karcinóme hrubého čreva, pľúc, lymfatických uzlín, atď. Tumory s neaktívnymi MGMT alelami, sú predisponované pre mutácie kľúčových génov ako je p53 a K-RAS [5;6].

Farmakogenetika MDR1/ABCB1 génu

Farmakogenetika bola spočiatku strikne vyhradená výskumu enzýmov zúčastňujúcich sa metabolizmu liečiv. V súčasnosti sa jej záber rozšíril na transportéry liečiv, receptory a rôzne iné cieľové molekuly, ktoré môžu nejakým spôsobom modulovať odpoveď na liečivo. Cieľom farmakogenetiky v nasledujúcich rokoch bude zreteľné objasnenie klinických konsekvencií 2-3 miliónov polymorfizmov jedného nukleotidu (SNP, single nucleotide polymorphisms).

Za posledné roky sa urobil obrovský pokrok v porozumení procesov zahrnutých do absorpcie a distribúcie liečiv. Doposiaľ sa predpokladalo, že absorpcia z gastrointesti-

nálneho traktu do organizmu je prevažne pasívny proces, závislý hlavne od veľkosti molekúl, rozpustnosti, lipofility, disociačnej konštanty liečiva a pH intestinálnej tekutiny. Ďalší prestup liečiva z krvi do tkaniva sa odohrával pomocou fyzikálno-chemických dejov a väzbových proteínov. Dnes je však jasné, že transportné proteíny lokalizované v plazmatickej membráne rôznych tkanív hrajú rovnako dôležitú úlohu vo farmakokinetike liečiv. Lokalizované sú v čreve, hepatálnych a renálnych epiteliálnych bunkách. Majú významnú úlohu pri zacielení liečiva na konkrétny orgán, pretože sú lokalizované v hematoencefalickej a placéntárnej bariére. Patria sem proteíny v súčasnosti radené k mechanizmom mohopčetnej liekovej rezistencie (MDR), ako sú MDR1, MRP, LRP, nukleozid transportné proteíny, ktoré prenášajú nielen endogénne zlúčeniny, ale aj exogénne látky, hlavne už spomenuté liečivá. Produktu MDR1 génu, P-gp, sa venuje najväčšia pozornosť.

Tabuľka č.1.: Typy nádorov a génov regulovaných epigenetickými mechanizmami

NÁDOR	GÉNY
Prsník	p16, BRCA1, GSTP1, DAPK, CDH1, TIMP-3
Mozog	p16, p14ARF, MGMT, TIMP-3
Močový mechúr	p16, DAPK, APC
Hrubé črevo	p16, p14ARF, MGMT, hMLH1, TIMP-3, DAPK, APC
Oblíčky	p16, p14ARF, MGMT, GSTP1, TIMP-3, APC
Leukémia	p15, MGMT, DAPK1, CDH1, p73
Lymfóm	p16, p15, MGMT DAPK, p73
Pľúca	p16, p14ARF, MGMT, GSTP1, DAPK, FHIT, TIMP-3, RARb, RASSF1A
Ovária	p16, BRCA1, DAPK

Vysvetlivky: *BRCA1* breast carcinoma 1, *GSTP1* glutathione S-transferase P1, *DAPK* death-associated protein kinase, *CDH1* E cadherin, *TIMP-3* tissue inhibitor of metalloprotease 3, *MGMT* O6-methylguanine DNA methyltransferase, *APC* adenomatous polyposis coli, *FHIT* fragile histidine triad, *RARb* retinoic acid receptor beta, *RASSF1A* RAS association domain family protein 1A.

Význam MDR1/Pgp polymorfizmu vo farmakoterapii

Proteín mnohopočetnej liekovej rezistencie (MDR1/Pgp) sme ako objekt nášho vedeckého záujmu vybrali zo skupiny proteínov pre jeho vzrastajúcu úlohu ako transportéra liečiv vo farmakokinetickom a farmakodynamickom profile určitých liečiv. Je produktom MDR1 génu a je jednou z najlepšie charakterizovaných molekúl zo skupiny MDR proteínov. Je prototypom membránového transportného systému v MDR. Zúčastňuje sa transportu širokého spektra substrátov, zahŕňujúc aj niektoré antineoplastické látky, resp. liečivá. MDR1/Pgp sa exprimuje v normálnom ľudskom tkanive ako sú obličky, pečeň, tenké črevo a endotelové bunky hemato-encefalickej bariéry. Doposiaľ sa nepodarilo signifikantne potvrdiť, či je funkčnosť závislá od celkovej cytoplazmatickej expresie *versus* selektívnej membránovej expresie. Klinický význam MDR1/Pgp závisí od lokalizácie v ľudskom tkanive, terapeutického indexu substrátov liečiv a individuálnej variability.

Gén MDR1 je lokalizovaný na chromozóme 7q21, s 28 exónmi. Produkt je tvorený 1280 aminokyselinami.

V súčasnosti boli popísané niektoré prirodzene sa vyskytujúce polymorfizmy MDR1 génu, ktoré boli korelované s potenciálnym klinickým významom, hladinou expresie MDR1/Pgp v tkanive alebo biologickej dostupnosti orálne podaných liečiv. Objavili sa náznaky, že miera indukcie MDR1/Pgp a interaktívny profil MDR1/Pgp substrátov je závislá od MDR1 polymorfizmu. Všetky doteraz známe mutácie MDR1 génu sú polymorfizmy jedného nukleotidu, a niektoré sú spojené so zámenou aminokyselín. Celková delécia génu, delécia nukleotidu alebo zmeny, ktoré spôsobujú nenormálnu transkripciu zatiaľ neboli popísané. C/T transícia v mieste 3435 na exóne (C3435T) nemení sekvenciu aminokyselín. Prvému systematickému triedeniu mutácií MDR1 génu sa venoval Hoffmeyer so spolupracovníkmi [6], ktorí objavili a popísali 15 mutácií. V súčasnosti je známych 28 SNP, pričom mutácie na exóne 21 (G2677T) a na exóne 26 (C3435T) sú najzaujímavejšie, pretože súvisia s rozdielnou expresiou a/alebo funkciou MDR1/Pgp [7]. V čreve bola dokázaná napríklad dvojnásobne znížená expresia MDR1/Pgp u pacientov, ktorí boli homozygoti pre 3435T alelu na exóne 26. Na základe tejto nízkej expresie MDR1 génu môžeme predpokladať pomer a stupeň biologickej dostupnosti MDR1/Pgp substrátov, ktorý by mal byť vyšší ako u tých, čo majú divoký typ génu. Toto tvrdenie, že rozdiely sú v C_{max} (maximálna koncentrácia v plazme), T_{max} (čas vrcholu plazmatickej koncentrácia) a AUC (plocha pod krivkou) pre digoxín, ktorý je substrátom MDR1/Pgp, bolo dokázané v mnohých štúdiách [8]. Molekulárny mechanizmus zodpovedný za zníženú expresiu MDR1/Pgp spojenú s SNP na exóne 26 nie je doteraz známy. Mutácia na exóne 26 je tzv. „tichá“ mutácia a je na kodóne lokalizovaná v pozícii „wobble“, čo znamená nestálejšie, kmitavejšie. Nízka expresia proteínu spojená s 3435T genotypom by mohla byť dôsledkom buď redukcie translačnej efektivity (pretože tento kodón je zriedkavo využitý) alebo dochádza k alelovo-špecifickej rozdielnosti v skladaní RNA vplyvom pozitívnej regulácie a mRNA zostrihu, spracovania a translačnej kontroly. Ďalšou možnosťou je existencia väzby nerovnováhy s druhou mutáciou na MDR1 géne. Taktiež boli pozorované etnické rozdiely vo frekvencii niekoľkých SNP MDR1 génu.

Epigenetické zmeny regulujúce expresiu MDR1/Pgp génu

V jednej z prvých štúdií je génová regulácia transkripcijnej aktivity MDR1/Pgp génu demonštrovaná v experimentoch s použitím senzitivných a rezistentných bunkových línii. Predpokladalo sa, že bunka senzitivná na liečivo by nemala mať aktivovaný promótor, zatiaľ čo rezistentné bunky by mali mať túto aktivitu zvýšenú a mala by byť odrazom rozdielnosti endogénnej expresie aktivátorov v týchto bunkách. Prekvapujúce však bolo, že aktivita promótoru bola v protirečení s endogénne zvýšenou expresiou MDR1/Pgp. Tieto diskrepancie v zápise a endogénnej expresii génu boli prisúdené rozdielnej schéme metylácie. Je pravdepodobné, že absencia metylácie CpG miest, úseky DNA bohaté na cytozín a guanín, v zápise štruktúry génovej expresie sa odráža v oboch typoch buniek, rezistentných alebo senzitivných. Z publikovaných výsledkov sa dá predpokladať, že MDR1/Pgp promótor je chránený metyláciou [9-12]. Promótor MDR1/Pgp génu je rozdielne metylovaný v senzitivných bunkách (neexprimujú MDR1) a rezistentných

bunkách (exprimujú MDR1). Promótor je hypometylovaný v bunkách rezistentných na chemoterapiu a hypermetylovaný v bunkách, ktoré sú negatívne na prítomnosť MDR1. Mapa metyl-CpG štruktúr v promótoch ľudského MDR1/Pgp bola kompletizovaná a ukazuje, že promótor je vždy hypermetylovaný v bunkách senzitivných na liečivo (lúnia CEM-CCRF), kým v rezistentných bunkách (lúnia CEM-A7) je vždy hypometylovaný. Ak boli senzitivné bunky CEM-CCRF vystavené účinku demetylačného činidla 5_aza-2_deoxycytidínu (5-adC), bolo zistené, že výsledkom demetylácie je aktivácia génu a taktiež, metylačný profil promótoru v takto liečených bunkách sa začal podobáť na rezistentné bunky [13].

Epigenetický status MDR1/Pgp je významný aj napriek nepoznaným parametrom, ktoré by ho mohli charakterizovať. V zmysle sledovania rôznych molekulárnych determinantov spojených s MDR1 promótorom, sú senzitivné a rezistentné bunkové lúnie epigeneticky ovplyvňované 5-azacytidínom (demetylačné činidlo, inhibitor metyltransferázy, látka s mutagénym a cytotoxickým účinkom), alebo TSA, trichostatin A (inhibitor histón deacetylázy HDA, indukuje apoptózu, inhibuje bunkový cyklus v S a S/M fáze). DNA metylácia udržiava neaktívny stav MDR1/Pgp génu v senzitivných bunkách tým, že chromatinová štruktúra je neprístupná transkripcijným dejom.

Klinický význam metylácie MDR1 génu

Je potrebné zdôrazniť, že najlepším modelom pre DNA metylačné analýzy sú immortalizované bunkové lúnie získané z nádorových buniek. Tieto bunkové kultúry permanentne poskytujú homogénnu bunkovú populáciu, s ktorou sa pohodlne pracuje a vytvára sa tak priestor pre množstvo experimentov. Inkubácie nádorových buniek s metylačnými inhibítormi priamo poukazujú na významnú úlohu metylácie v procese transkripcie. Táto úloha je veľmi kvalitne etablovaná v represii génov buniek nádorových línii. Ako je to však s epigenetickým profilom MDR1/Pgp v primárnych bunkách nádorov? Táto otázka bola študovaná aj v jednej z posledných prác o metylácii MDR1/Pgp génu pri akútnej myeloidnej leukémii (AML) [14]. Približne 20% pacientov s AML vykazuje rezistenciu na primárnu liečbu a táto je súčasne spojená so zvýšenou expresiou MDR1/Pgp [15;16]. Nakayama a kol. (1998) demonštrovali inverznú koreláciu medzi expresiou MDR1 génu a metylačným statusom 5_konca promótoru u AML pacientov [17]. V tej istej štúdií títo autori skúmali metyláciu a expresiu génu počas klinickej liečby s prekvapujúcimi výsledkami. Počet pacientov s charakteristickým hypermetylovaným promótorom klesal zo 66% pri stanovení diagnózy do 0% pri dosiahnutí relapsu s neúčinnou terapiou. Metylačný stav bol skúmaný v ďalšej AML štúdií, kde bolo potvrdené, že metylácia hrá dôležitú úlohu pri deaktivácii a umlčaní génu [18]. Všeobecne by sa dalo povedať, že pri AML rezistentnej na terapiu alebo v relapse je expresia MDR1 génu vyššia ako u *de novo* leukémií a súvisí s metyláciou génu. Netreba však zabúdať na to, že okrem MDR1 génu sa mnohopočetnej liekovej rezistencie zúčastňujú aj iné mechanizmy ako napr. MRP (multidrug resistance-associated protein) alebo LRP (lung resistance related protein), kde aj u týchto bola pozorovaná zvýšená expresia [19]. Imunohistochemicky bola zvýšená expresia vyššie spomínaných proteínov detekovaná u solídnych tumorov (kolorektálneho karcinómu, ale

hlavne u pľúcneho karcinómu), kde bola nájdená korelácia medzi typom karcinómu a pozitívnu expresiou LRP a MRP [20-22].

Stupeň a rozsah DNA demetylácie MDR1 a neprimeranú aktiváciu exprese po chemoterapii je potrebné čo najskôr objasniť. Nie je zjavné, či sa demetylácia vyskytuje v subpopulácii buniek, ktoré aktívne proliferujú. Známe však je, že expresia MDR1 génu je často zvýšená počas klinickej liečby myeloidnej leukémie a karcinómu močového mechúra [23;24]. Získanie MDR1 sprostredkovanej liekovej rezistencie počas chemoterapie sa deje pomocou selekcie rezistentných kmeňov buniek a rýchle zvýšenie regulácie génu je pozorované po priamej expozícii antracyklínom a ich analógom [25].

Perspektíva štúdia polymorfizmov MDR1 génu

Viacero štúdií sa venovalo zisteniu asociácií MDR1 exónu 21 a 26 genotypu, resp. haplotypu, s dispozíciou účinku alebo nežiaduceho účinku MDR1/Pgp substrátov. Stále však pretrvávajú kontroverzie či, a v akom rozmere, je farmakokinetika a farmakodynamika liečiv modifikovaná rozličnými genotypmi (haplotypmi). Tak ako aj pre ostatné klinické alebo laboratórne testy platí otázka, akú informáciu nimi získame. Pozitívna alebo negatívna výpoveď genetických testov bude závislá od toho, či daný gén pôsobí na expresiu proteínu a/alebo funkciu enzýmu s veľkým, stredným alebo minimálnym účinkom. Je dôležité vedieť, že existuje rozdiel medzi polymorfizmami MDR1 a génmi zodpovednými za metabolizmus liečiv. V prípade cytochrómu P450D6, sú mutácie spôsobujúce stratu funkcie alebo amplifikáciu génu častejšie a v populácii sa viac manifestujú jasným fenotypom. Ide o nízky, stredný a ultrarýchly metabolizér. Toto je však v kontraste s mutáciami v MDR1 géne, kde nedochádza k jednoznačnej strate funkcie. Rozdiely pri jednotlivých genotypoch sú s ohľadom na expresiu proteínu veľmi mierne v porovnaní s inými génmi (CYP2D6). V tomto konkrétnom prípade je rozdiel 8-10 násobne väčší v porovnaní s iba dvojnásobným

rozdielom v expresii MDR1/Pgp u rôznych tkanív s genotypom 3435CC vs 3435TT [26]. Táto skutočnosť nám s ohľadom na genetiku naznačuje, že pri modifikácii exprese a funkcie MDR1/Pgp hrajú dôležitú úlohu aj negatívne faktory. Napriek tomu však, spojenie SNP s expresiou proteínu alebo zmenou kinetiky MDR1/Pgp substrátov naznačuje, že MDR1/Pgp je hlavným determinantom v absorpcii, distribúcii a eliminácii niektorých liečiv. Rôzne množstvo faktorov ako je stravovanie, rasa a stav ochorenia, môže interindividuálne vplývať na variabilitu farmakokinetiky a farmakodynamiky výsledného efektu liečby substrátmi MDR1/Pgp. Predpokladáme, že genetické variácie v MDR1 géne sú primárnym determinantom tejto variability a potvrdzuje to aj mnoho spomínaných vedeckých štúdií. Z predbežných výsledkov našich štúdií sme zistili, že C3435T polymorfizmus môže vplývať na klinickú odpoveď u detskej ALL. Homozygoti pre CC alelu majú horšiu prognózu prežívania a odpovede na liečbu v porovnaní s jedincami, ktorí sú nositeľmi CT alebo TT alel [27]. Klinické využitie genotypizácie by mohlo teda v budúcnosti zvýšiť precíznosť pri predpovedi transportnej aktivity nielen MDR1/Pgp. Je zjavné, že je potrebná identifikácia špecifickejších liečiv pre MDR1/Pgp. Interpretácia takto syntetizovaných výsledkov bude oveľa presnejšia a bude sa bližšie k všeobecnému cieľu modernej onkologickej liečby - „terapie šitej na mieru pacienta“.

Ďakovanie

Dovoľujeme si poďakovať spolupracovníkom na Ústave farmakológie LF UPJŠ za cenné rady a pripomienky. Za spoluprácu pri riešení projektov ďakujeme doc. MUDr. Márii Wágnerovej CSc., prim. MUDr. Irine Oravkinej, prof. MUDr. Vladimírovi Mihálovi, CSc., doc. MUDr. Marianovi Hajdúchovi PhD.

Grantová úloha je podporovaná grantom VEGA 1/2266/05, VEGA 1/3372/06

Za finálnu pomoc a podporu ďakujeme aj Lige proti rakovine SR.

Literatúra

- 1 Jaenisch R, Bird A: Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33 Suppl:245-254.
- 2 Jenuwein T, Allis CD: Translating the histone code. *Science* 10-8-2001;293:1074-1080.
- 3 Kruhlak MJ, Hendzel MJ, Fischle W, Bertos NR, Hameed S, Yang XJ, Verdine E, Bazett-Jones DP: Regulation of global acetylation in mitosis through loss of histone acetyltransferases and deacetylases from chromatin. *J Biol Chem* 12-10-2001;276:38307-38319.
- 4 Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H, Jessup JM, Kolodner R: Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1-3-1997;57:808-811.
- 5 Esteller M, Fraga MF, Guo M, Garcia-Foncillas J, Hedenfalk I, Godwin AK, Trojan J, Vaur-Barriere C, Bignon YJ, Ramus S, Benitez J, Caldes T, Akiyama Y, Yuasa Y, Launonen V, Canal MJ, Rodriguez R, Capella G, Peinado MA, Borg A, Aaltonen LA, Ponder BA, Baylín SB, Herman JG: DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 15-12-2001;10:3001-3007.
- 6 Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 28-3-2000;97:3473-3478.
- 7 Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF: Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:285-307.
- 8 Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, Brinkmann U, Jaillon P, Funck-Brentano C, Becquemont L: Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:809-812.
- 9 El Osta A, Kantharidis P, Zalcberg JR, Wolffe AP: Precipitous release of methyl-CpG binding protein 2 and histone deacetylase 1 from the methylated human multidrug resistance gene (MDR1) on activation. *Mol Cell Biol* 2002;22:1844-1857.
- 10]Desiderato L, Davey MW, Piper AA: Demethylation of the human MDR1 5' region accompanies activation of P-glycoprotein expression in a HL60 multidrug resistant subline. *Somat Cell Mol Genet* 1997;23:391-400.

- 11 Kusaba H, Nakayama M, Harada T, Torigoe K, Green ED, Scherer SW, Kohno K, Kuwano M, Wada M: Maintenance of hypomethylation status and preferential expression of exogenous human MDR1/PGY1 gene in mouse L cells by YAC mediated transfer. *Somat Cell Mol Genet* 1997;23:259-274.
- 12 Kantharidis P, El Osta A, deSilva M, Wall DM, Hu XF, Slater A, Nadelin G, Parkin JD, Zalcberg JR: Altered methylation of the human MDR1 promoter is associated with acquired multidrug resistance. *Clin Cancer Res* 1997;3:2025-2032.
- 13 Kantharidis P, El Osta A, deSilva M, Wall DM, Hu XF, Slater A, Nadelin G, Parkin JD, Zalcberg JR: Altered methylation of the human MDR1 promoter is associated with acquired multidrug resistance. *Clin Cancer Res* 1997;3:2025-2032.
- 14 Nakayama M, Wada M, Harada T, Nagayama J, Kusaba H, Ohshima K, Kozuru M, Komatsu H, Ueda R, Kuwano M: Hypomethylation status of CpG sites at the promoter region and overexpression of the human MDR1 gene in acute myeloid leukemias. *Blood* 1-12-1998;92:4296-4307.
- 15 Marie JP, Zittoun R, Sikic BI: Multidrug resistance (mdr1) gene expression in adult acute leukemias: correlations with treatment outcome and in vitro drug sensitivity. *Blood* 1-8-1991;78:586-592.
- 16 Kuwazuru Y, Yoshimura A, Hanada S, Utsunomiya A, Makino T, Ishibashi K, Kodama M, Iwahashi M, Arima T, Akiyama S: Expression of the multidrug transporter, P-glycoprotein, in acute leukemia cells and correlation to clinical drug resistance. *Cancer* 1-9-1990;66:868-873.
- 17 Nakayama M, Wada M, Harada T, Nagayama J, Kusaba H, Ohshima K, Kozuru M, Komatsu H, Ueda R, Kuwano M: Hypomethylation status of CpG sites at the promoter region and overexpression of the human MDR1 gene in acute myeloid leukemias. *Blood* 1-12-1998;92:4296-4307.
- 18 Toyota M, Kopecky KJ, Toyota MO, Jair KW, Willman CL, Issa JP: Methylation profiling in acute myeloid leukemia. *Blood* 1-5-2001;97:2823-2829.
- 19 Sonneveld P: Multidrug resistance in haematological malignancies. *J Intern Med* 2000;247:521-534.
- 20 Rybarova S, Hajdukova M, Hodorova I, Kocisova M, Boor A, Brabcenova E, Kasan P, Biroš E, Mojzís J, Mirossay L: Expression of the multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) and the lung resistance-related protein (LRP) in human lung cancer. *Neoplasma* 2004;51:169-174.
- 21 Rybarova S, Boor A, Jurkovic I, Kocan P: Expression of LRP—lung resistance-related protein in the normal colorectal mucosa and in colorectal carcinoma. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:179-183.
- 22 Rybarova S, Batekova M, Hodorova I, Mirossay A, Kluchova D, Bobrov N, Kocisova M: Immunohistochemical detection of LRP protein in the normal human lung. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:66-72.
- 23 Nakayama M, Wada M, Harada T, Nagayama J, Kusaba H, Ohshima K, Kozuru M, Komatsu H, Ueda R, Kuwano M: Hypomethylation status of CpG sites at the promoter region and overexpression of the human MDR1 gene in acute myeloid leukemias. *Blood* 1-12-1998;92:4296-4307.
- 24 Tada Y, Wada M, Kuroiwa K, Kinugawa N, Harada T, Nagayama J, Nakagawa M, Naito S, Kuwano M: MDR1 gene overexpression and altered degree of methylation at the promoter region in bladder cancer during chemotherapeutic treatment. *Clin Cancer Res* 2000;6:4618-4627.
- 25 Hu XF, Slater A, Rischin D, Kantharidis P, Parkin JD, Zalcberg J: Induction of MDR1 gene expression by anthracycline analogues in a human drug resistant leukaemia cell line. *Br J Cancer* 1999;79:831-837.
- 26 Hitzl M, Drescher S, van der KH, Schaffeler E, Fischer J, Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF: The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics* 2001;11:293-298.
- 27 Mirossay A., Oravkinova, I., Galova, N., Jenco, I., Sarický, M., Mojzís, J., Hajduch, M., Mihal., V., Novak, Z., Mirossay, L.: Impact of C3435T MDR1 polymorphism on clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ped. Blood Cancer* 45, p. 403, 2005.

Došlo: 31. 5. 2006
Přijato: 15. 8. 2006

DLHODOBÉ NEŽIADUCE ÚČINKY TERAPIE U PACIENTOV VYLIEČENÝCH Z DETSKEJ MALIGNITY

LONG-TERM ADVERSE EFFECTS OF THERAPY IN PATIENTS CURED OF A CHILDHOOD MALIGNANCY

MLADOSIEVIČOVÁ B.¹, KAISEROVÁ E.², FOLTINOVÁ A.², PETRÁŠOVÁ H.¹

¹ ODDELENIE KLINICKEJ PATOFYZIOLÓGIE LFUK, BRATISLAVA

² DETSKÁ ONKOLOGICKÁ KLINIKA LFUK A DFNSP, BRATISLAVA

Súhrn

V ostatných štyroch desaťročiach sa dosiahol výrazný pokrok v liečbe detských malignít. Cena za úspech terapie je vysoká. Približne dve tretiny vyliečených pacientov majú chronický alebo neskorý zdravotný problém a asi tretina pacientov má závažné až život ohrožujúce komplikácie. Pacienti po vyliečení z detského onkologického ochorenia sú ohrození vznikom neskorých alebo dlhotrvajúcich komplikácií - sekundárnych nádorov, kardiotoxicity, pneumotoxicity, endokrinnej dysfunkcie, infertility, muskuloskeletových zmien, neurokognitívneho deficitu a ďalších komplikácií. Za starostlivosť o pacientov s následkami liečby vyskytujúcimi sa 5 a viac rokov po ukončení liečby sú zodpovední lekári rôznych špecializácií, ktorí často nie sú dostatočne informovaní o týchto rizikách. Cieľom tejto práce je oboznámiť zainteresovaných lekárov s potenciálnymi rizikami u bývalých detských onkologických pacientov po ukončení protinádorovej liečby a tiež s najnovšími odporúčaniami pre ich dlhodobé sledovanie a manažment.

Kľúčové slová: bývalí detskí onkologickí pacienti, neskoré následky liečby, dlhodobé komplikácie, odporúčania pre sledovanie.

Summary

Over the last 40 years, great progress has been made in treating childhood cancer. However, the price of success of cancer therapy is high. Following therapy about two thirds of survivors have one chronic or late effect of cancer therapy, with about one third experiencing a serious or life-threatening complications. Survivors of childhood cancer are risk populations for development of late or long-term complications - secondary cancers, cardiotoxicity, pneumotoxicity, endocrine dysfunction, infertility, musculoskeletal abnormalities, neurocognitive deficits and other complications. Patients with late complications occurring after five and more years of completion of therapy are seen by health care professionals of many specialties unfamiliar with this population. The aim of this review is to convey a sense of the potential risks faced by cancer survivors. We also review recently completed recommendations for long-term follow-up and management of these patients.

Keywords: childhood cancer survivors, cancer therapy, late effects of therapy, long-term complications, guidelines for follow-up.

V ostatných štyroch desaťročiach sa päťročné prežívanie detských onkologických pacientov po diagnóze vo vyspelých krajinách zlepšilo z 30% na 80%. Pre porovnanie - v 60-tych rokoch prežívalo viac ako 5 rokov po diagnóze 28% detských pacientov s nádorovým ochorením (1).

V 80-tych rokoch bol jeden z deväťsto mladých dospelých medzi 20. – 45. rokom života bývalý detský onkologický pacient. Podľa odhadu na rok 2010 každý 250-ty človek vo veku 20-45 rokov prekoná nádorové ochorenie počas svojho detstva alebo adolescencie (2).

Podľa rozsiahlej epidemiologickej štúdie, ktorá sledovala výskyt nádorových ochorení a dĺžku prežívania onkologických pacientov v závislosti od veku a geografickej polohy v rámci Európy a na ktorej sa zúčastnilo 80 európskych onkologických centier z 35 krajín, priemerná európska incidencia nádorových ochorení u detí od 70-tych rokov mierne stúpa. Ročný nárast incidence predstavuje 1% u detí a 1,5% u adolescentov (1). Výskyt nádorových ochorení má v skupine adolescentov a mladých dospelých stúpajúci trend

a je vyšší ako v skupine detí, a to aj v Českej republike aj na Slovensku (3, 4, 5).

Približne tretina dlhodobo prežívajúcich bývalých detských onkologických pacientov vo vyspelých krajinách má v súčasnosti menej ako 20 rokov, približne polovica z nich má od 20 do 40 rokov a necelých 20% má viac ako 40 rokov. Z uvedených údajov o výskyte nádorových ochorení a úspechoch ich liečby vyplýva, že v populácii sa rozrastá skupina ľudí v mladom a strednom veku po ukončenej liečbe nádorového ochorenia. U bývalých onkologických pacientov však existuje zvýšené riziko morbidity a predčasnej mortality aj v dôsledku dlhodobých a neskorých nežiaducich účinkov terapeutických postupov. Mortalita je u dlhodobo prežívajúcich detských onkologických pacientov 11krát vyššia ako sa očakávalo (7). Riziko úmrtia z kardiovaskulárnych príčin je viac ako 8-násobné, a to aj 25 rokov po ukončení liečby.

Niektorí autori považujú za neskoré následky komplikácie alebo nežiaduce účinky spojené s liečbou, ktoré pretrvávajú

alebo sa objavujú po ukončení liečby detskej malignity (4). V prípade kardiotoxicity sa napr. za neskorú kardiotoxicitu považuje tá forma, ktorá sa vyskytuje s odstupom >1 rok po ukončení liečby.

Oeffinger KC a spol. (8) definoval neskoré následky ako chronické alebo neskoro sa vyskytujúce následky, ktoré pretrvávajú alebo sa prejavujú s odstupom > 5 rokov po stanovení diagnózy. Po ukončení liečby sú často nerozpoznané - na subklinickej úrovni. K ich klinickej manifestácii prispieva rast, vývoj, zvýšené požiadavky organizmu počas záťažových situácií (ako sú operácie, infekcie, pôrody, neprimeraná fyzická aktivita) a tiež starnutie (9).

K najčastejším neskorým komplikáciami po liečbe nádorov detského veku patria endokrinné, zmyslové, neurokognitívne, kardiovaskulárne a kostné komplikácie a tiež dentálne problémy. K život ohrožujúcim následkom protinádorovej liečby patria najmä sekundárne malignity, kardiotoxicita a pneumotoxicita (10-16).

U vylicieňených onkologických pacientov sú časté aj psychosociálne problémy. Psychologické výskumy potvrdzujú, že obdobie po ukončení liečby môže pacientov naplňať rovnakou neistotou a strachom ako obdobie pred jej začatím (17).

V nedávno uverejnenej štúdii týkajúcej sa zdravotného stavu bývalých detských onkologických pacientov Oeffinger KC a spol. zistili, že v skupine 10 397 pacientov s odstupom viac ako 5 rokov od liečby malo 67% pacientov jeden chronický alebo neskorý zdravotný problém, 33% pacientov malo 2 a viac problémov a u 33% pacientov sa vyskytli závažné až životohrožujúce komplikácie (8).

Neskorými následkami sú najviac ohrození pacienti, ktorí boli liečení pre Hodgkinov lymfóm alebo mozgové nádory (18-20). Najväčšia pozornosť sa sústreďuje na neskorú toxicitu po liečbe alkylačnými látkami, antracyklínovými antibiotikami, metotrexátom, bleomycínom, platínovými derivátmi, epipodofylotoxínmi, glukokortikoidmi a na komplikácie po rádioterapii (20,21). Zvlášť nepriaznivé následky liečby sú po transplantáciách krvotvorných kmeňových buniek, po vysokodávkovanej chemoterapii a po rádioterapii (TD>24 Gy) na oblasť CNS.

V ostatných rokoch pribúdajú údaje o neskorých následkoch protinádorovej liečby.

Viaceri onkológovia, ktorí sa starajú o pacientov s onkologickými chorobami diagnostikovanými v dospelosti sa v minulom roku zhodli na tom, že je najvyšší čas pre vypracovanie odporúčaní pre systematickú dlhodobú starostlivosť o týchto pacientov. Východiská pre dlhodobú pozornosť, ktorú je potrebné venovať dospelým onkologickým pacientom po liečbe, predstavuje aj správa vypracovaná autormi Hewitt M a spol. (17). Na problémy dospelých onkologických pacientov sa začína dôslednejšie zameriavať aj American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a ďalšie odborné skupiny (22).

U dospelých onkologických pacientov sa najväčšia pozornosť sústreďuje na neskoré následky po liečbe kurabilných malignít, najmä po liečbe karcinómu prsníka vo včasných štádiách. American Cancer Society Behavioral Research Center uskutočňuje v súčasnosti viaceré štúdie týkajúce sa dlhodobej kvality života dospelých onkologických pacientov. Sú to Study of Cancer Survivors – I a II (SCS-I a SCS-

II), ktorých cieľom je sledovanie kvality zdravia a psychosociálnych následkov u dlhodoboprežívajúcich pacientov, a to 1, 2, 5, 10 rokov po diagnóze malignity. Najväčšia štúdia je Study of Cancer Survivors – Family Caregiver (SCS-FC) s takmer 16 000 zúčastnenými.

Najviac štúdií sa však venuje neskorým následkom chemoterapie a/alebo rádioterapie podávanej v detskom veku (23, 24). V minulosti priniesla dôležité správy o neskorých následkoch protinádorovej liečby americká Late Effects Study Group (LESG), v Európe sa v ostatných rokoch rozvíja medzinárodná spolupráca v skupine Early and Late Toxicity Education Committee (ELTEC) a Quality of Life and Late Effects Project.

V roku 1994 sa začala najväčšia štúdia sledujúca dlhodobú kvalitu života detských onkologických pacientov (Childhood Cancer Survivors Study, CCSS). Zúčastňuje sa jej dvadsaťpäť centier v USA a Kanade. CCSS sa zameriava na skupinu 14000 dlhodobo prežívajúcich detských pacientov, u ktorých sa zistila malignita pred 21. rokom života v rokoch 1970-1986. Kontrolnou skupinou je 3500 súrodencov týchto pacientov (7).

Mnohé z poznatkov o neskorých následkoch liečby v tejto a iných štúdiách viedli k modifikácii spôsobov liečby malignít u detí, a to najmä u chorých s priaznivou prognózou a vyhliadkou na dlhodobé prežívanie, resp. vyliečenie. Po doterajšom poznaní rizík sa niektoré liečebné postupy čiastočne modifikovali: napr. pri Hodgkinovej chorobe sa používa menej alkylačných látok, pri štandardne rizikovej akútnej lymfoblastickej leukémii menej epipodofylotoxínov, profylaktické ožiarenie CNS sa robí len pri leukémii s vysokým rizikom postihnutia CNS a pri neHodgkinovských lymfómoch sa rutinne nepoužíva, redukovali sa indikácie rádioterapie pri Hodgkinovom lymfóme a solídnych nádoroch. Definitívny výsledok týchto modifikácií bude však možné zhodnotiť až po viacročnom sledovaní súčasnej populácie detských onkologických pacientov.

Rôzne organizácie a odborné spoločnosti vypracovali viacero odporúčaní pre včasnú diagnostiku a monitorovanie potenciálnych neskorých následkov protinádorovej liečby. Prvé odporúčania pre dlhodobé sledovanie bývalých onkologických pacientov vypracovala v roku 1995 United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). V súčasnosti bola dokončená ich inovovaná verzia. V roku 1996 predložila podobné odporúčania medzinárodná spoločnosť detskej onkológie - SIOP (Société Internationale d'Onco-logie Pédiatrique) a v roku 1997 Americká akadémia detských lekárov (The American Academy of Paediatrics).

V súčasnosti sa najviac uznávajú odporúčania pre dlhodobé sledovanie pacientov po protinádorovej liečbe v detskom a adolescentnom veku, ktoré uverejnila v r. 2004 Children's Oncology Group (COG) a v tom istom roku aj Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (16,20). Kontinuálne sledovanie po ukončení protinádorovej liečby by sa malo poskytnúť všetkým pacientom. Niekedy nie je možné pravidelné dlhodobé monitorovanie všetkých vyliečených pacientov (25). Vtedy môže byť užitočná riziková stratifikácia pacientov. Pre pochopenie zložitosti procesov zodpovedných za interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu a v rizikovej stratifikácii pacientov po protinádorovej liečbe bude nevyhnutné vziať do úvahy aj detailnejšie poznatky z oblasti farmakogenetiky (26-28).

Slovenské aj české detské onkologické centrá používajú v liečbe jednotlivých malígnt aktuálne medzinárodné liečebné protokoly, ktorých súčasťou sú aj odporúčania na dlhodobé sledovanie pacientov.

Podľa súčasných odporúčaní majú byť pacienti dlhodoboprežívajúci po protinádorovej liečbe v detskom veku pravidelne sledovaní počas celého života. V optimálnej starostlivosti o týchto pacientov sa odporúča:

1. longitudinálny multidisciplinárny prístup
2. kontinuita (zabezpečovaná koordinátorom)
3. osobitne citlivý prístup

V multidisciplinárnom tíme významné miesto patrí onkológom pre detských aj dospelých pacientov, ale tiež aj praktickým lekárom, internistom, kardiológom, endokrinológom, neurológom, gynekológom, hematológom, chirurgom, ortopédom, oftalmológom, rádioterapeutom, stomatólogom, psychológom, kvalifikovaným sestram a ďalším.

V súčasnosti je napríklad vo Veľkej Británii v dlhodobom sledovaní v onkologických centrách 84% vyliečených pacientov po protinádorovej liečbe v detstve a dodatočnú odbornú pomoc špecialistov využíva 15% chorých (11). V USA a vo Švédsku navštevuje pravidelné prehliadky viac ako 5 rokov po ukončení protinádorovej liečby približne 40% pacientov (29). Pre sledovanie kvality zdravia a psychosociálnu pomoc bývalým onkologickým pacientom vo vyspelých krajinách vznikajú jednotky pre sledovanie neskorých následkov „Late Effects Clinics“.

Doteraz nebol vypracovaný jednotný program dlhodobej systematickej starostlivosti o bývalých detských a dospelých onkologických pacientov. Diskutuje sa, kto by mal byť koordinátorom tejto úlohy a ako by sa mala financovať. V súčasnosti navrhuje plánované klinické sledovania detský onkológ, neskôr onkológ pre dospelých, pričom sa zohľadňujú odporúčania jednotlivých špecialistov. Na Slovensku sa pacienti sledujú v detských onkologických ambulanciách do ukončenia 18. roku života (resp. do 20. roku – po súhlase Ministerstva zdravotníctva).

V Českej republike je hrađená zdravotná starostlivosť o pacientov vyliečených z nádorov detského veku v rámci detskej onkológie dlhšie - aj po dovŕšení 19. roku života. Autori Kepák a spol. publikovali v Klinickej onkológii (4) konsenzus Univerzitného onkologického centra Masarykovho ústavu v Brne o sledovaní pacientov vyliečených z detskej malignity aj v 3. a 4. decéniu, pričom koordinátorom tohto sledovania je detský onkológ. Podobná situácia je na Klinike detskej hematológie a onkológie v Prahe – Motole.

Vyliečení pacienti sa ďalej odovzdávajú do onkologických centier pre dospelých pacientov a súčasne všeobecným lekárom a lekárom – špecialistom.

V záujme dlhodobého poskytovania kvalitnej zdravotnej starostlivosti bývalým detským onkologickým pacientom a adolescentom je potrebné zachovať kontinuitu pri preradení už dospelého pacienta do príslušného onkologického centra. Dôležité je poskytnutie komplexných údajov, zahrňujúcich presné diagnostické údaje, rozsah ochorenia, použité liečebné postupy, časové údaje o začatí a ukončení jednotlivých liečebných modalít, uvedenie kumulatívnych dávok pri odporúčaných liekoch (antracyklínoch, bleomycíne, alkylačných látkach), podrobnosti o chirurgických výkonoch, rádioterapii, transplantácii krvotvorných buniek, o komplikáciách liečby a neskorých následkoch. Okrem preberajúceho pracoviska má byť dokumentácia

k dispozícii aj praktickému lekárovi, jednotlivým zainteresovaným špecialistom a samotnému pacientovi.

Medzi najzávažnejšie nedostatky v sledovaní neskorých následkov u nás i vo svete patria: nedostatočná informovanosť vyliečených pacientov, ich rodín, aj lekárov, ktorí sa o nich starajú, nedostatočná spolupráca onkologických centier s lekármii primárnej starostlivosti, chýbanie poistenia starších pacientov (v niektorých krajinách, napr. v USA) na poskytovanie celej alebo vybranej zdravotnej starostlivosti, nedostatok zdravotníckych pracovníkov v centrách, ktorí by sa venovali tomuto problému, nedostatok finančných zdrojov, vekové limity pacientov, o ktorých sa možno starať v detských onkologických centrách.

Dôležitá je informácia pacientov a ich rodín o prekonanej chorobe, liečbe, možných následkoch, ich predchádzaní a diagnostike aj o vhodnej životospráve. Deficit vo vedomostiach o základných aspektoch diagnózy a liečby môže znížiť záujem o primeranú dlhodobú starostlivosť a viesť k podceneniu rizika vzniku nežiadúcich následkov, a tým oddialeniu ich zistenia a liečby.

V nedávnej štúdií uverejnenej v časopise JAMA sa v rámci Childhood Cancer Survivor Study zistilo, že iba 72% pacientov po liečbe nádorového ochorenia poznalo svoju onkologickú diagnózu, 94% pacientov vedelo, že dostávali chemoterapiu a iba 52% vedelo, že boli liečení doxorubicínom. Opodani rádioterapie malo vedomosť 89% pacientov, ale iba 70% poznalo ožiarenú oblasť. Iba 35% pacientov si uvedomovalo, že ich aktuálne závažné zdravotné problémy môžu súvisieť s predchádzajúcou protinádorovou liečbou (29).

Vhodná výchova motivuje prežívajúcich na spoluprácu pri dlhodobom sledovaní.

V marci tohto roku boli na viac ako 40 stranách publikované inovované odporúčania Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Version 2.0; 2006. www.survivorshipguidelines.org, ktoré sa zaoberajú potenciálnymi neskorými následkami liečby detských malígnt, rizikovými faktormi ich vzniku a možnosťami ich monitorovania (20).

V závere uvádzame aspoň skrátenú verziu aktuálne platných odporúčaní pre dlhodobý „follow up“ pacientov po prekonaní onkologického ochorenia v detstve z r. 2004 podľa pracovnej skupiny 20 odborníkov v rámci Scottish Intercollegiate Guidelines Network –SIGN, ktorej predsedom bol Dr. Hamish Wallace, Edinburg (Škótsko) (6). Recenzentami boli 22 odborníci z Európy a USA.

Pracovná skupina zatriedila dokumentované a publikované dôkazy, ktoré sa týkajú monitorovania potenciálnych neskorých rizík protinádorovej liečby do štyroch úrovní dôkazu od A-D, pričom pre údaje označené písmenom A existujú dôkazy na úrovni metaanalýz, review randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií, údaje označené písmenom B sú odvodené zo systematických review vysokej kvality týkajúcich sa kontrolovaných alebo kohortových štúdií, údaje označené písmenom C sú odvodené z výsledkov kontrolovaných alebo kohortových štúdií, údaje označené písmenom D sú odvodené od konsenzu odborníkov alebo výsledkov malých štúdií bez analýzy). * Označenie znamená odporúčania na základe klinickej skúsenosti renomovaných odborníkov. Tieto odporúčania sa však týkajú iba niektorých z neskorých následkov.

PORUCHY RASTU

B U všetkých detí po liečbe onkologického ochorenia sa počas rastu odporúča pravidelné sledovanie výšky.

B Defom s kraniofaryngeómom sa odporúča vyšetrenie zamerané na poruchy rastového a iných hormónov adenohipofýzy v čase diagnózy a neskôr v pravidelných intervaloch.

C Deti s poruchou rastu by mali byť odoslané na vyšetrenie hodnoty rastového hormónu k detskému endokrinológovi.

B U dievčat liečených rádioterapiou na kráanium pred obdobím puberty sa odporúča dôsledné monitorovanie klinických známkov predčasnej puberty.

* Pri hodnotení rastu sa vyžaduje integrácia informácií o dosiahnutej výške, kostnom veku a stupni puberty, pričom tieto parametre by mali byť uvedené v rastových krivkách.

B Pri potvrdení deficitu rastového hormónu, je indikovaná liečba rastovým hormónom. U detí s kraniofaryngeómom môže existovať potreba podávania rastového hormónu už v čase diagnózy.

B Odporúča sa informovať pacientov po liečbe detských onkologických ochorení o tom, že podľa súčasných dôkazov nehrozí zvýšené riziko relapsu onkologického ochorenia v súvislosti s podávaním rastového hormónu.

Obezita

B Pravidelné monitorovanie rastu by malo zahŕňať aj hodnotenie indexu telesnej hmotnosti a malo by byť uvedené v rastových krivkách.

* Pacientom po liečbe detského onkologického ochorenia sa odporúčajú zdravé stravovacie návyky a pravidelné telesné cvičenie (s miernou fyzickou záťažou).

Dentálne a faciálne problémy

B Vzhľadom na možné nepriaznivé účinky liečby v oblasti tváre a ústnej dutiny a tiež vzhľadom na potenciálne dentálne problémy by mali byť vyliečení pacienti v starostlivosti stomatológa.

PROBLÉMY S PUBERTOU A REPRODUKCIU

Mužská puberta a fertilita

Hodnotenie pubertálneho vývoja a fertility u mužov by malo zahŕňať:

- Sledovanie objemu testes
- Určovanie štádií puberty podľa Tannera
- Meranie sérových hladín FSH, LH, testosterónu
- Analýzu ejakulátu

* Muži s poruchou fertility majú byť informovaní o možnostiach asistovanej reprodukcie.

* Bývalým detským onkologickým pacientom sa odporúčajú konzultácie týkajúce sa fertility.

* Pred potenciálne gonadotoxickou terapiou by sa mala umožniť kryoprezervácia spermií.

Ženská puberta a fertilita

C Dievčatá po žiarení na kráanium by mali mať po ukonče-

ní liečby ich pubertálny stav hodnotený 3-4krát za rok.

C Ženy s poruchou fertility by mali byť sledované špecialistom pre možnosť benefitu z asistovanej reprodukcie.

KARDIOLOGICKÉ PROBLÉMY

C Lekári by mali byť informovaní o týchto skutočnostiach:

▪ Efektívne dávky antracyklínov používané v liečbe detských malignít môžu zapríčiniť kongestívne zlyhanie srdca v neskoršom období.

▪ Žiarenie na mediastínium >30 Gy je rizikovým faktorom pre vznik ochorenia srdca v neskoršom období, a preto je nevyhnutné pravidelné monitorovanie.

* U detí s dobrou funkciou ľavej komory zistenou pomocou echokardiografie, ktoré boli liečené antracyklínmi v kumulatívnej dávke <250 mg/m², sa odporúča echokardiografické vyšetrenie v trojročných intervaloch.

* Detailné kardiologické vyšetrenie sa odporúča u vyliečených pacientov pred začiatkom súťažného športovania a tiež u pacientiek počas tehotnosti a aj pred jej plánovaním.

* Pacientom po protinádorovej liečbe sa odporúča pravidelné cvičenie (s miernou fyzickou záťažou) a vyhýbanie sa fajčeniu.

DYSFUNKCIA ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

B Pacienti liečení rádioterapiou na oblasť krku, miechy alebo mozgu by mali mať po ukončení liečby pravidelné kontroly funkcie štítnej žľazy. U dlhodoboprežívajúcich pacientov budú kontroly pravdepodobne nutné počas celého života.

* Pacienti po protinádorovej liečbe by mali byť oboznámení s rizikom nádoru štítnej žľazy a mali by vyhľadať lekársku starostlivosť ihneď po objavení sa palpačného nálezu v oblasti krku.

* Pacientom s rizikom dysfunkcie štítnej žľazy sa odporúčajú každoročné kontroly.

KOGNITÍVNE A PSYCHOSOCIÁLNE PROBLÉMY

D Neurologické, edukačné a sociálne problémy môžu vzniknúť v neskoršom období najmä u pacientov po rádioterapii na oblasť mozgu v mladšom veku.

D Odporúča sa pravidelné monitorovanie potenciálnych neurokognitívnych deficitov.

D Pri podozrení na vznikajúci problém by mal byť pacient odoslaný k špecialistovi.

* Detskí pacienti by mali mať štandardne hodnotené IQ pred začatím rádioterapie na kráanium a po liečbe v ročných intervaloch.

Za technickú spoluprácu pri príprave rukopisu ďakujeme pani Márii Babčanovej.

Práca bola podporená grantom VEGA MŠ SR a SAV Slovenskej republiky 1/1160/04.

Literatúra:

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s: An epidemiological study. *Lancet* 2004; 11, 364(9451): 2097-2105
2. Bleyer WA, Tejeda H, Murphy SB, et al. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 355-367
3. Bajčiová V, Štěrba J, Mužík J, Kocák I. Co dlužíme dospívajícím a mladým dospělým s nádorovým onemocněním. Rezervy v komplexní onkologické péči o dospívající a mladé dospělé. Edukační zborník XXX. Brněnské onkologické dny. 126-127, 2006
4. Kepák T, Pavelka Z, Hrstková H, Šlampa P, Kiss I, Žaloudík J, Vorlíček J, Štěrba J. Dlouhodobá dispenzarizace po léčbě nádorových onemocnění v dětství v rámci Univerzitního onkologického centra. *Klin Onkol* 2002; 15 (6): 234
5. Kaiserová E, Bubánka E, Oravkinová I, et al. Cancer in adolescents: incidence and treatment in Slovak Republic. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(4): 492
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long term follow up of survivors of childhood cancer. Guideline no. 76. www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf
7. Mertens A, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3163-3172
8. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Prevalence and severity of chronic diseases in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2
9. Schwartz C. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4: 45-54
10. Bhatia S., Blatt J., Meadows A.T.: Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5. vyd. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 1490-1514, 2006
11. Bhatia S., Meadows A.T.: Long-term follow-up of childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 143-148
12. Garré ML, Cesana B, et al. Health status of long-term survivors after cancer in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 143-152
13. Lin HMJ, Teitell MA. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin's disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(1): 28-35
14. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 2000; 88: 1687-1695
15. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al. Providing primary care for long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Fam Pract* 2000; 49: 1133-1146
16. Vyzula R, Vorlíček J. Komplikácie multimodálnej terapie a podporná liečba v onkológii, s. 505-575. In: Jurga L, et al. Klinická onkológia a rádioterapia, SAP, 2000.
17. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E (eds): From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, DC, The National Academy Press, 2005
18. Čáp J, Foltinová A, Bohunický L. Výsledky dlhodobého sledovania detí s Hodgkinovou chorobou. *Klin Onkol* 1990; 3: 84-88
19. Radvanský J, Radvanská J, Slabý K, et al. Pozdní následky Hodgkinovy choroby a její léčby u pacientů léčených v letech 1980-1999 na Klinice dětské onkologie UK 2. LF a FNM. *Klin Onkol* 2004; 17 (4): 131-135
20. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Version 2.0. 2006. www.survivorshipguidelines.org
21. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS. Survivors of childhood and adolescent cancer. 2nd ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 2005, 348 s.
22. Muss HB, Von Roenn J, Damon LE: ACCO: ASCO Core Curriculum Outline. *J Clin Oncol* 23:2049-2077, 2005
23. Earle EA, Davies H, Greenfield D, et al. Follow-up care for childhood cancer survivors: a focus group analysis. *Eur J Cancer* 2005 Dec; 41(18): 2882-2886
24. Meadows AT, Black B, Nesbit ME jr, et al. Long-term survival. Clinical care, research and education. *Cancer* 1993; 71, 3213-3215
25. Oeffinger KC, Wallace WHB. Barriers to follow-up care of survivors in the United States and the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 135-142
26. Mladosičevičová B, Foltinová A, Wawruch M. Genetické testy v predikcii účinnosti a toxicity chemoterapie u onkologických pacientov. *Vnitrí lék* 2005; 51(5): 560-565
27. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship-genetic- susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006 Jan 4; 98(1):15-25
28. Ulrich CM, Robien K, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(12): 912-920
29. Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG, et al. Childhood Cancer Survivors' Knowledge About Their Past Diagnosis and Treatment. *Childhood Cancer Survivor Study. JAMA* 2002; 287(14): 1832 – 1839

Došlo: 31. 5. 2006
Přijato: 15. 8. 2006

MUKOZITIDA DUTINY ÚSTNÍ A GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU U PACIENTŮ PO CHEMOTERAPII – PŘEHLED

ORAL AND GASTROINTESTINAL MUCOSITIS IN PATIENTS AFTER CHEMOTHERAPY – REVIEW

VOKURKA S.

HEMATOLOGICKO-ONKOLOGICKÉ ODD., FN PLZEŇ

Souhrn

Mukozitida dutiny ústní a gastrointestinálního traktu představuje klinicky významné poškození sliznic a podslizniční tkáně v souvislosti s chemoterapií, resp. aktinoterapií. Patofyziologicky jde o složitý komplexní proces probíhající v několika fázích vývoje. Mukozitida dutiny ústní zřetelně negativně ovlivňuje průběh léčby u tisíců onkologických pacientů ročně. Bývá doprovázena několikadenním dyskomfortem až bolestí úst, poruchou perorálního příjmu a zvýšeným rizikem infekční komplikace. Intenzita a rozsah poškození je proměnný od mírného edému sliznic, přes erytém, až po defekty často kryté pablánou. Pro klinické hodnocení tíže mukozitidy není stanoven jednoznačný konsensus, nicméně WHO hodnotící kritéria patří mezi nejvíce využívaná. Žádná shoda a neochvějná jistota prakticky neexistuje ani v definici faktorů, které zapříčiňují individuálně těžší poškození u pacientů léčených stejným protokolem chemoterapie. Mnohá sledování jsou buď kontroverzní, nebo neověřená. V současnosti jen naprosté minimum intervencí, jako například kryoterapie nebo He-Ne laser dokáže významně redukovat výskyt a průběh mukozitidy dutiny ústní ve specifických případech. Palifermin, jako představitel široké skupiny keratinocyty stimulujících faktorů – KGF, reprezentuje prostředek, který ve studii fáze III. u pacientů po autologní transplantaci krvetvorných buněk (příprava s celotělovým ozářením + etoposid + cyklofosfamid) rovněž významně redukoval výskyt a trvání této komplikace a související bolesti. Odhlédneme-li od významu rozličných roztoků, včetně antimikrobiálních, na udržení hygienických poměrů a léčbu infekcí v dutině ústní, je jejich efekt na redukcí výskytu mukozitidy velmi sporný. Do budoucna je nezbytné nadále poznávat její patofyziologii, pokusit se definovat rizikové faktory a hledat další možnosti ovlivnění.

Klíčová slova: mukozitida, chemoterapie, komplikace, rizikové faktory, hodnocení, léčba.

Summary

Oral and gastrointestinal mucositis represent clinically significant damage of both mucosa and submucosa caused by chemotherapy or radiotherapy. Pathophysiology of mucositis is complex and complicated and several stages of the process can be recognized. Oral mucositis impairs therapy schedule in thousands of oncology patients every year. It can be accompanied by oral discomfort or pain usually lasting several days, accompanied by reduced oral intake and higher risk of infectious complications. The severity and extent of mucosal damage varies from slight edema and redness to defects often covered by pseudomembrane. No international consensus has been generally set out and accepted to evaluate severity of mucositis, however, the WHO scoring is one of the most frequently used. Similarly, no general consensus and confidence exist in recognition of factors leading to individually worse course of this complication in patients treated with the same kind of chemotherapy. Most observations are either controversial or unconfirmed. Recently, only a minimum of interventions such as cryotherapy or He-Ne laser, and only in some specific situations, are able to significantly reduce the incidence of this complication. Palifermin, representing the large group of keratinocyte growth factors (KGF), also significantly reduced the occurrence and duration of oral mucositis and pain in the phase III trial in patients after autologous stem cell transplantation (total body irradiation + etoposide + cyclophosphamide conditioning regimen). Apart from the fact that various oral solutions and rinses, including antimicrobial ones, may help to keep good oral hygiene and treat local infections, their effect on mucositis reduction is dubious. For the future, it is very important to carry on learning the pathophysiology of this complication, try to define individual risk factors, and look for new interventions.

Key words: mucositis, chemotherapy, complication, risk factors, assessment, treatment.

Úvod a definice pojmu:

Pojem *mukozitida dutiny ústní* (MDÚ), nebo gastrointestinálního traktu (GIT) reprezentuje charakteristický typ poškození sliznic a podslizniční tkáně vzniklý v souvislosti s chemoterapií nebo aktinoterapií. Synonymem pro MDÚ může být i výraz stomatitida, nicméně ten se ale spíše používá v případě poškození dutiny ústní jiné etiologie.¹ MDÚ, která postihuje tisíce onkologických pacientů roč-

ně, představuje významnou komplikaci s nemalými následky, obzvláště pak při vysokodávkové chemoterapii. Omezuje perorální příjem, zvyšuje incidenci infekcí, vede k prodloužení hospitalizace a vyšším celkovým nákladům na léčbu pacienta.² Zřetelně negativně tedy ovlivňuje průběh onkologické léčby a pacienty podstupujícími transplantaci krvetvorných buněk je vnímána jako nejvíce vyčerpávající a zneschopňující komplikace.³

Patofyziologie

Procesy, které podmiňují rozvoj a průběh mukozitidy jsou velice komplexní a zdaleka neodpovídají původním představám o této komplikaci, jako následku pouhé dočasné zástavy regenerace bazální vrstvy epitelu vlivem působení cytostatik nebo radiace. Ukazuje se, že vedle epiteliálního poškození se velice podstatné změny odehrávají zároveň v submukóze, kde dochází k poškození fibroblastů i endotelií spolu s agregací trombocytů v kapilárách. Vývoj mukozitidy je dynamický proces, u kterého je v současnosti podle *S.Sonise*⁴ definováno pět fází průběhu:

Iniace: prakticky ihned v okamžiku aplikace cytostatika nebo radiace dochází k přímému poškození DNA a následně apoptóze epitelu v bazální vrstvě sliznice a dále endotelií a fibroblastů v submukóze. Uvolňují se volné kyslíkové radikály, které pak rovněž vedou k další apoptóze buněk. Klinicky nejsou na sliznici patrné žádné změny. Cytostatika, radiace a volné radikály dále spouští kaskádu procesů a poškození tkáně se rozvíjí.

Up-regulace: působením cytostatik, radiace a kyslíkových radikálů dochází v oblasti epitelu a submukózy k aktivaci *nukleárního faktoru kappa B* (NF-kappaB), který zvyšuje aktivitu desítek dalších mediátorů, což vede ve svém důsledku k nadprodukci prozánětlivých cytokinů, např. *TNF-alfa* a interleukinů *IL-1beta* a *IL-6*, které jsou zodpovědné za pokračující poškození tkáně. Rovněž je aktivována *sfin-gomyelináza* a *ceramid-syntetáza* hydrolyzující sfin-gomyelin buněčných membrán.

Amplifikace: v této fázi dominuje zvýraznění biologických změn v epitelu a submukóze díky pozitivní zpětné vazbě zvyšující nadále produkci cytokinů. Právě např. vyplavovaný TNF-alfa zpětně dále aktivuje NF-kB a rovněž sfin-gomyelinázu. V této fázi ještě nemusí být patrné žádné makroskopické změny na sliznici, její celistvost je neporušena, ale může se již objevovat např. erytém.

Ulcerace: zde dosahuje poškození tkáně maxima. Nastává ztráta integrity sliznice a vznikají defekty obnažující submukózu, která již není chráněna před invazí mikroorganismů. Zvyšuje se riziko systémových infekcí, narůstají hladiny cirkulujících endotoxinů a dochází ke stimulaci další produkce cytokinů, zánětu, apoptózy a tak opět destrukci tkáně. Řada defektů bývá na povrchu kryta fibrinovou pablánou.

Hojení: s odstupem několika dní od iniciace, klesá produkce cytokinů a vlivem signálů z oblasti submukózy dochází ke stimulaci migrace, proliferace a diferenciace epiteliálních buněk vedoucí v konečném efektu k vyhojení slizničních defektů. Charakter hojivého procesu závisí na rozsahu poškození sliznice. Pro zacelení hlubokých defektů nestačí prostá migrace epitelu, ale je nutná jejich proliferace s angiogenezí.⁵ V oblasti GIT však přetrvává funkční nedostatečnost sliznice s omezenou enzymatickou aktivitou a malabsorbce ještě několik týdnů po jejím morfoloickém zhojení.⁶

Klinický obraz a souvislosti:

Třežbaže na buněčné úrovni se poškození epitelu a submukózy rozvíjí okamžitě po působení cytostatik, makroskopické změny na sliznici DÚ jsou patrné teprve s odstupem několika dní, nejčastěji v den 4 až 8 po chemoterapii, a přetrvávat mohou podle tíže poškození zhruba 7 až 14 dní. V úvodu lze klinicky v dutině ústní pozorovat prosáknutí

sliznic, které mívají vybledlý nádech a na bukalní sliznici a po okraji jazyka se pak zřetelně objevuje jakési vroubkování, či žebrování způsobené otisky zubů (tzv. scalloping). Dále se mohou objevit oblasti erytému, atrofie (obzvláště dobře patrná na jazyku s vyhlazením papil) a pak také různé rozsáhlé a hluboké defekty kryté většinou bělavou, či žlutavou pablánou, která se v průběhu dalších dní postupně od okrajů odhojuje. V případě těžkých mukozitid se mohou objevovat slizniční krvácivé projevy, obzvláště v období trombocytopenie.

Poškozená slizniční bariéra usnadňuje průnik patogenům a zvyšuje tak incidence bakteriémie viridujících (alfa-hemolytických) streptokoků, jako je např. *Streptococcus mitis*.^{7,8} Pronikat však mohou i jiné mikroorganismy jako jsou např. *Candida* sp., anaerobní *Fusobacterium*, koaguláza-negativní stafylokoky (*S.epidermidis*) nebo gram negativní tyčky *Leptotrichia buccalis*, *Klebsiella pneumoniae*, či *Pseudomonas aeruginosa*.⁹

MDÚ bývá neřídka doprovázena dyskomfortem až bolestivostí, která může z důvodu pozitivního ovlivnění případně vyžadovat i aplikaci silných analgetik včetně opiátů.¹⁰ Pacienti dále mohou pociťovat poruchu vnímání chuti, trpět sníženou salivací a v celém kontextu pak také omezením orálního příjmu potravy a případně i tekutin.

GIT je vzhledem k výraznému prokrvení a vysoké mitotické aktivitě epitelu obzvláště citlivý na působení cytostatik. Mukositida vedoucí k atrofii sliznic, krypt a klků, případně i defektům se klinicky manifestuje převážně abdominální bolestivostí, průjmy,¹¹ dyspepsií a je vstupní branou pro rozvoj systémových infekcí, na kterých se podílí především gram negativní tyčky jako např. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Clostridium* sp. Synonymem pro těžké formy mukositidy GIT je tzv. *neutropenická enterokolitida*, která doprovází především režimy s vysokodávkovým ara-C, antracykliny a etoposidem.⁶

V souvislosti s alogenní transplantací krvetvorných buněk nelze pominout ani možný význam mukozitidy v patogenezi akutní reakce štetu proti hostiteli (GvHD), která je nejspíše predisponována vyššími hladinami prozánětlivých cytokinů, které jsou vyplavovány rovněž při mukozitidě, a dále také vlivem střevní mikroflóry a průnikem bakteriálních toxinů.^{6,12,13} Na druhé straně akutní GvHD může přispět k modifikaci průběhu MDÚ po alogenní transplantaci krvetvorných buněk ve smyslu delšího přetrvávání slizničního poškození dutiny ústní.¹⁴

Výskyt:

Výskyt mukozitidy je velice variabilní v závislosti na intenzitě a typu chemoterapie. V případě intenzivních vysokodávkových režimů zajištěných autologní nebo alogenní transplantací periferních krvetvorných buněk se MDÚ objevuje u naprosté většiny, respektive u 60-100% pacientů v závislosti na konkrétním typu předtransplantační přípravy.^{11,14} Obdobný výskyt poškození lze předpokládat i v oblasti GIT.

Při běžné chemoterapii s podáváním cytostatik jako jsou např. antracykliny, ara-C, melphalan, methotrexat, bleomycin, cyklofosamid nebo ifosfamid je výskyt mukozitidy přibližně do 15%, u irinotecanu pak více než 20% a po léčbě 5-fluorouracilem až u 40% pacientů.^{11,15} Průběh a výskyt mukozitidy není při shodných režimech chemoterapie naprosto stejný, ale má jisté individuální odlišnosti.

Rizikové faktory:

Odhlédneme-li od poměrně jednoznačného, všeobecně akceptovaného a ověřeného faktoru *onkologické léčby*, pod který lze zahrnout vliv intenzity a typu chemoterapie na rozdílnou incidenci a tíži MDÚ (viz výše), zbývá kategorie faktorů *individuálních*. Mezi ty bývá v teoretické rovině zahrnována celá řada proměnných, z nichž však bohužel zatím naprostá většina zůstává neověřená, sporná a dokonce i kontroverzní. Z důvodu rozporuplných nebo nepotvrzených pozorování nelze zatím definitivně potvrdit, zda opravdu lze za rizikový faktor považovat např. ženské pohlaví a do jaké míry ovlivňuje průběh MDÚ věk, hodnota body mass indexu (BMI), vstupní počet neutrofilů nebo obsah CD34+ buněk v autologním štepě periferních krvetvorných buněk.^{10,19-26} Opakovaně však nebylo například prokázáno, že by kuřáctví cigaret mělo nezávislý negativně prognostický vliv.^{20,22,23,27}

Zcela jistě budou významnou roli ve vnímavosti vůči cytostatikům hrát genetické predispozice, jak lze dokládat např. polymorfismem enzymů zodpovědných za degradaci 5-fluorouracilu a methotrexatu a s tím souvisejícím vyšším rizikem toxicity u některých pacientů.^{16,17} Genetické vlivy se uplatňují nejspíše i u pacientů s psoriázou, u kterých lze pozorovat zřetelně nižší riziko mukozitidy, nejspíše i z důvodu nižší tendence buněk k apoptóze.¹⁸

Hodnocení:

V rámci hodnocení výskytu a tíže MDÚ v klinických studiích patří mezi nejvíce využívaná především kritéria „NCI-CTC“ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (43%) a „WHO“ World Health Organization (38%).²⁶ V praxi evropských hematologických transplantačních center je pak WHO systém hodnocení zaveden u 74% z nich.²⁸ Význam WHO systému hodnocení spočívá především v jeho výrazném rozšíření, nekomplikované proveditelnosti a ohledu na makroskopické postižení sliznice, obtíže pacienta a funkčnost dutiny ústní ve smyslu schopnosti příjmu potravy. Přestože se jedná o jednoznačně definovanou a relativně jednoduchá kritéria, je přesnost hodnocení zatížena nezanedbatelným chybováním a přesnost interpretace výsledků je závislá na zkušenostech a proškolení hodnotitelů, což ale platí i pro jiné systémy.^{29,30}

Pro správné ohodnocení stavu MDÚ podle WHO kritérií je zásadní ten fakt, že v případě přítomnosti defektu na sliznici (respektive pablány, která jej kryje) se bude jednat o postižení stupně 2 až 4 s tím, že definitivní rozhodnutí o tíži pak již závisí jen na schopnosti postiženého přijímat potravu (včetně kašovitě stravy) nebo tekutiny perorálně, přičemž musí být odlišeno, zda není důvodem omezeného příjmu jiná příčina nesouvisející s postižením DÚ mukozitidou (např. trvalá nauzea). Pro postižení stupně 1 platí, že musí být přítomno zarudnutí sliznice a zároveň pacientem vnímán alespoň dyskomfort až bolest v dutině ústní (přičemž nesmí být přítomen slizniční defekt).

Hodnocení postižení GIT mukozitidou je komplikované pro nemožnost bezproblémového sledování sliznice, které je jinak možné zajistit v omezené míře pouze endoskopem. Nepřímo a ne zcela specificky je však možné usuzovat na rozsah poškození střevních sliznic prostřednictvím testů permeability, resp. absorpčních testů (laktulózo-manitolový test).⁶ Snížená močová exkrece monosacharidů (např. manitol), které jsou absorbovány z lumen střeva transcelulárně, představuje ukazatel rozsahu redukce absorpční plochy sliznice. Naopak zvýšená

exkrece disacharidů (lactulosa), které se z lumen transportují skrze meziepiteliální spoje, ukazuje na poškození slizniční bariéry a její integrity. Mnohem přesnějším ukazatelem rozsahu postižení tenkého střeva je pak plasmatická hladina citrulinu a její pokles související s úbytkem masy enterocytů při jejich poškození např. chemoterapií.^{31,32}

Tabulka č.1.: - kritéria pro hodnocení tíže mukozitidy dutiny ústní podle WHO kritérií

Stupeň postižení	St. 0	St. 1.	St 2.	St 3.	St 4.
Charakter	Není	Nepohoda až bolest v dutině ústní a zarudnutí sliznice	defekt, ale je možno přijímat tuhou stravu perorálně	defekt, možno přijímat perorálně jen tekutiny (včetně kaší) z důvodu postižení mukozitidou	defekt, nemožnost přijímat perorálně ani tekutiny pro postižení mukozitidou

Možnosti ovlivnění

Z čistě didaktického pohledu, je možné vysledovat několik základních skupin intervencí používaných s nadějí na omezení a zmírnění mukozitidy:

1) Ošetřování, hygiena a ochrana sliznic dutiny ústní a chrupu

Intervence vedoucí k udržení kvalitních hygienických poměrů v DÚ zůstávají zlatým standardem péče o pacienty ohrožené nebo již postižené MDÚ. Snahou a cílem je udržet čistotu sliznic a omezit negativní vliv mikroflóry na průběh mukozitidy, snížit riziko místních a celkových infekcí. Zavedení ošetřovatelských protokolů zaměřených na péči o dutinu ústní má povětšinou pozitivní efekt a je doporučováno panelem expertů z *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* a *International Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO) z roku 2004.¹¹

Základní hygienická ošetřovatelská péče by měla spočívat v zajištění běžného čištění chrupu měkkým zubním kartáčkem. Čištění zubních protéz a jejich odkládání na noc³³ případně i během dne při mukozitidě by mělo být samozřejmostí. Pacient by měl provádět pravidelné výplachy DÚ vhodnými roztoky, které by měly být obecně neдрáždivé, netoxické a pacientovi neodporné, a protože již samotný mechanický efekt výplachů může mít svůj význam v udržování čistoty sliznic, jeví se jako důležité, aby pacient vůbec vyplachoval.¹⁰ Doposud nebylo prokázáno, že by kterýkoliv konkrétní roztok byl nesporně lepší, než ostatní. A nejedná-li se jasné o infekční postižení dutiny ústní infekcí, není nejspíše nutné přehnaně lpět na užívání antimikrobiálních roztoků případně krémů a dokonce jejich kombinací, není-li jiný důvod pro jejich aplikaci (viz níže).^{9,34} Rozvoji mukozitidy opravdu nejspíše nezabrání. Jednoznačný ochranný efekt na sliznici dutiny ústní nebo GIT před vlivem cytostatik nebo radioterapie nebyl opakovaně prokázán ani pro sukralfát.³⁷⁻³⁹ Jiné roztoky, jako např. bikarbonát a peroxid vodíku, mohou být pro hojení sliznice dokonce nepříznivé.^{35,36} Naopak určitou formu ochrany sliznic v oblasti žaludku a duodena vykazuje ranitidin a především pak omeprazol, u kterých byla v reprezentativních studiích^{40,41} prokázána

redukce epigastrické bolesti a výskytu slizničních erozí po chemoterapii s methotrexatem, cyklofosfamidem a 5-fluorouracilem. Podávání omeprazolu a ranitidinu je preventivně doporučeno i panelem MASCC/ISOO.¹¹

Lze-li to zajistit, měl by být pacient před zahájením chemoterapie, obzvláště pak vysokodávkové s transplantací krvetvorných buněk, vyšetřen stomatologem s cílem odstranění zubního kamene, zabroušení ostrých hran, ošetření zubního kazu a parodontózy.^{34,42}

2) Antimikrobiální – protizánětlivé roztoky

Antimikrobiální roztoky jsou v běžné praxi velice rozšířenou intervencí v profylaktické a léčebné péči o MDÚ a to s ohledem na určitý podíl infekcí na patogenезi této komplikace. Chlorhexidin zlepšuje hygienické poměry v dutině ústní, ale jeho jednoznačný efekt na redukcí výskytu MDÚ nebyl opakovaně prokázán.^{9,43-45} Původně popisovaný pozitivní efekt roztoku povidon-iodinu na omezení výskytu MDÚ během radiochemoterapie⁴⁶ nebyl v randomizované studii u pacientů po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk prokázán.¹⁰ Benzyl-damin, krom určité úlevy od bolesti, rovněž nepřinášel zřetelný efekt a pro nejisté výsledky^{47,48} u pacientů léčených chemoterapií je panelem MASCC-ISOO 2004 doporučen jen v profylaktické péči po aktinoterapii v oblasti hlavy a krku.¹¹ Antimikrobiální roztoky nejspíše nemají zásadní efekt na profylaxi MDÚ⁹, nicméně by pravděpodobně mohly prospívat pacientům s pokročilým ulcerózním poškozením s ohledem na rizika bakteriální superinfekce.¹¹ Obdobné hodnocení se vztahuje na iseganan – antimikrobiální peptid ze skupiny protegrinů.⁴⁹

3) Ochrana buněk (cytoprotekce) před vlivem cytostatik

V praxi nejjednodušší mechanismus cytoprotekce sliznic DÚ před vlivem cytostatik představuje kryoterapie, jejímž principem je podchlazení tkáně ledovou vodou, chladítkem nebo lízátky, které vede k místní vasokonstrikci, snížení průtoku krve a tím i menšímu vystavení sliznice vlivu aplikovaného cytostatika. Efekt kryoterapie je plně ověřený a doporučovaný i panelem MASCC/ISOO 2004¹¹ v případě bolusové aplikace fluorouracilu nebo adetrexatu. Působení chladu má začínat 5 minut před aplikací cytostatika a pokračovat do celkové doby 30 minut. Delší aplikace nemá již další prospěch a je nutné myslet i na možnost výskytu nepříjemných pocitů souvisejících s kryoterapií, jako je celkový chlad, bolestivost dásní a hlavy a nevolnost. Předpokládá se až 50% redukce výskytu MDÚ u fluorouracilu, ale na druhé straně nelze počítat s efektem v případě delších nebo kontinuálních infuzí a při aplikaci cytostatik s dlouhým poločasem.^{11,50-53} Význam kryoterapie lze také pozorovat u krátké infuze vysokodávkového melphalanu s transplantací krvetvorných buněk.⁵⁴⁻⁵⁶

Amifostin, selektivní protektor zdravých buněk před vlivem chemo/aktinoterapie, respektive před uvolněními kyslíkovými radikály, má mimo jiné nejspíše i pozitivní vliv na redukcí výskytu mukozitidy v případě jeho profylaktického podání krátce před aplikací vysokodávkového melphalanu u pacientů s autologní transplantací krvetvorných buněk.^{57,58} Tyto pozitivní výsledky ale vyžadují ověření ve větších randomizovaných studiích. V případě ochrany pacientů léčebných kombinovanou chemo-aktinoterapií pro nemalobuněčný plicní karcinom je však amifostin doporučován.^{11,59}

Palifermin:

Palifermin je rekombinantním analogem humánního růstového faktoru keratinocytů (KGF). Je schopný zajistit zvýšenou proliferaci, migraci a diferenciaci epitelů, ochranu před volnými kyslíkovými radikály, potlačovat prozánětlivé cytokiny, omezovat apoptózu a DNA poškození. V tomto smyslu je preparátem, který má generální vliv na patofyziologii mukozitidy. Ve studii fáze III u pacientů s autologní transplantací krvetvorných buněk po přípravě s celotělovým ozářením, etoposidem a cyklofosfamidem vedl oproti placebo skupině k redukcí trvání těžké mukozitidy DÚ (WHO 3-4) o 67% (medián trvání 3 dny vs. 9 dní), omezení výskytu těžké MDÚ o 36% (63% vs. 98%) a bolestivosti o 38%.⁶⁰ Význam paliferminu by snad mohl být dále rozšířen o jeho následný potenciální vliv na profylaxi GvHD, nicméně první pozitivní zprávy na myších modelech⁶¹ nebyly zatím ještě jednoznačně a definitivně potvrzeny u lidí.

4) Podpora regenerace sliznice

Schopnost růstových faktorů pro granulo a monocytární řadu (GM/G-CSF) stimulovat mimo jiné proliferaci endotelií a keratinocytů a lokální efekt GM-CSF na hojení tkání^{62,63} vedla k řadě studií ověřujících efekt na profylaxi nebo léčbu mukozitidy. Systémová aplikace růstových faktorů v některých případech vedla k jejímu pozitivnímu ovlivnění^{64,65}, jiné studie však žádný zřetelný prospěch neprokázaly.^{66,67} Výsledky studií s GM-CSF lokálně aplikovanými do dutiny ústní v době rozvoje MDÚ snad mohou přispět k redukcí její tíže a trvání,⁶⁸⁻⁷⁰ nicméně v aktuálních doporučeních MASCC/ISOO 2004 nadále zůstávají G/GM-CSF klasifikovány jako léky s nedostatečně prokázaným efektem.¹¹

Glutamin, jako aminokyselina velmi významná pro zajištění integrity sliznic GIT, byl rovněž námětem řady výzkumů. Dosaďované výsledky studií zaměřených tímto směrem jsou však spíše sporné a není tak zcela jednoznačně prokázáno, že by glutamin suplementovaný perorálně nebo parenterálně vedl jednoznačně ke snížení incidence mukozitidy.⁷¹⁻⁷⁴ V doporučení MASCC/ISOO tak podávání glutaminu zůstává klasifikováno jako léčebný postup s nedostatečně prokázaným efektem.¹¹ Nízkoenergetické lasery (LLLT, low-level laser therapy) mají schopnost podporovat hojení tkání a byl také prokázán zřetelný pozitivní efekt Helium-Neon (He-Ne) laseru na snížení výskytu a trvání MDÚ u pacientů, kterým bylo poskytnuto toto ošetření sliznic dutiny ústní v rámci vysokodávkové chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk.^{75,76} Použití nízkoenergetických laserů v této skupině pacientů pak doporučuje i panel expertů MASCC/ISOO 2004.¹¹ Otázkou však zůstává především dostupnost v běžné praxi s ohledem na technickou, ekonomickou a časovou náročnost.

5) Symptomatika a analgetika

V případě průjmů souvisejících s mukozitidou GIT po chemoterapii, obzvláště pak vysokodávkové nebo po 5-fluorouracilu a irinotecanu, je při nedostatečném efektu loperamidu doporučeno podávat octreotid v dávce přinejmenším 100 ug dvakrát denně podkožně.¹¹ Plně oprávnění má rovněž aplikace analgetik při MDÚ a souvisejících bolestech, kdy v případě těžkého postižení, obzvláště po transplantacích krvetvorných buněk, je indikováno podávat pacientovi i opiáty. Lokální roztoky nebo gely anestetik (např. mesocain) mohou být rovněž nabídnuty k vyzkoušení, nicméně je třeba mít na paměti i možnost jejich resorpce a celkové působení s toxicitou.¹¹

Závěr:

Mukozitida dutiny ústní a obzvláště pak GIT skrývá rozsáhlý potenciál neznámých a nedořešených problémů a představuje tak významnou výzvu do budoucnosti. Je nezbytné pokračovat v poznávání detailů patofyziologie, pokusit se definovat rizikové faktory ovlivňující průběh této komplikace a hledat další možnosti jejího ovlivnění. Prioritou v přístupu vůči onkologickému pacientovi ohroženému mukozitidou by mělo být zajištění maxi-

málně účinné podpůrné léčby, která zajistí ochranu sliznic DÚ a GIT bez rizika sníženého efektu protinádorové léčby.

Poděkování:

Děkuji prof. Stephenu Sonisovi, Brigham and Women's Hospital in Boston U.S.A za možnost konzultací a prim. MUDr. Vladimíru Kozovi, Hematologicko-onkologické oddělení FN v Plzni za podporu.

Literatura:

1. Raber-Durlacher J, Barasch A, Peterson E. et al. Oral Complications and management considerations in patients treated with high-dose cancer chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 1, 219-229.
2. Sonis S, Oster G, Fuchs H et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19, 2201-2205.
3. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A et al. Patients reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8, 33-39.
4. Sonis S. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4, 277-284.
5. Moss SF, Wright NA. Molecular aspects of mucosal repair: a summary (comment). *J Biol Med* 1996; 69, 155-158.
6. Blijlevens N, Donnelly JP, De Pau BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25, 1269-1278.
7. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 82, 2275-281.
8. Donnelly JP, Dompeling EC, Meis JF et al. Bacteremia due to oral viridans streptococci in neutropenic patients with cancer: cytostatics are a more important risk factor than antibacterial prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1995; 20, 469-4670.
9. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB et al. Antimicrobial therapy to prevent or to treat oral mucositis. *Inf Dis* 2003; 3, 405-412.
10. Vokurka S, Bystricka E, Koza V et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT—results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer* 2005; 13, 554-558.
11. Rubenstein E, Peterson D, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100, 2026-2046.
12. Hill GR, Crawford JM, Cooke KR et al. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood* 1997; 90, 3204-3213.
13. Beelen DW, Elmaagacil A et al. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* 1999; 93, 3267-3275.
14. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72, 1612-1617.
15. Popescu RA, Norman A, Ross PJ et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 year or older. *J Clin Oncol* 1999; 17, 2412-2418.
16. Ulrich C, Yasui Y, Storb R et al.: Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001; 98, 231 – 234.
17. Kuilenburg A, Haasjes J, Richel D et al.: Clinical Implications of Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Deficiency in Patients with Severe 5-Fluorouracil-associated Toxicity: Identification of New Mutations in the *DPD* Gene. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6, 4705.
18. Chen E. Impact of Addisons disease and psoriasis on the frequency of oral mucositis. Thesis. Harvard School of Dental Medicine, 2003.
19. Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R et al., A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30, 587-591.
20. Robien K, Schubert M, Bruemmer B et al., Predictors of Oral Mucositis in Patients Receiving Hematopoietic Cell Transplant for Chronic Myelogenous Leukemia. *JCO* 2004; 22, 7, 1268-1275.
21. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M et al., Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer*, 2000; 8, 366-71.
22. Montserrat VL, Sonis S, Oster G. Burden of oral mucositis and/or esophagitis in patients undergoing radiation treatment for head and neck cancer or non-small cell lung cancer. *JCO*, 2004; 22, 8104.
23. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H et al. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998; 34, 484-90.
24. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T et al. Analysis of Factors that correlate with Mucositis in Recipients of Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplant. *JCO* 1999; 17, 2446-2453.
25. Branda RF, Naud SJ, Brooks EM et al. Effect of vitamin B12, folate, and dietary supplements on breast carcinoma chemotherapy induced mucositis and neutropenia. *Cancer* 2004; 100, 1058-64.
26. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 1009, 1995-2025.
27. Dodd MJ, Miskowski C, Shiba GH et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest* 1999; 17, 278-84.
28. Stone R, Clare S, Potting C et al. Current practices for prevention and treatment of oral mucositis in adult patients with haematological malignancies undergoing bone marrow/peripheral blood progenitor cell transplantation: a survey of European transplant centres. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35, suppl.2, abstr.N920.
29. Stone R, Quinn B., McCann S. et al.: Improving oral care in transplantation: quality control of oral mucositis (OM) assessment in the EBMT prospective oral mucositis audit (POMA). *Bone Marrow Transpl* 2006; 37, suppl.1, abstr. N966.
30. Stockman MA, Sonis ST, Dijkstra PU et al.: Assessment of oral mucositis in clinical trials: impact of training on evaluators in multi-centre trial. *Eur J Cancer* 2005; 41, 1735-8.
31. Blijlevens NM, Lutgens LC, Schattenberg AV et al. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34, 193-6.
32. Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE et al.: Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer* 2005; 103, 191-9.
33. Overholser CD Jr. Oral care for the cancer patient. *Klustersky J* (ed.) *Supportive care*. Marcel Dekker, N.York, 1996, vol.9, pp 125-146.
34. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies? *Bone Marrow Transplant* 1999; 24, 1095-1108.

35. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol* 1996; 8, 106-111.
36. DeWalt EM, Haines AK. The effects of specified stressors on healthy oral mucosa. *Nurs res* 1969; 18, 22-27.
37. Nottage M, Mc Lachlan SA, Brittain MA et al : Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2003; 11, 41-47.
38. Lorpinz CL, Ghosh C, Camoriano J et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15, 1235-1238.
39. Castagna L, Benhamou E, Pedraza E et al.: Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: A double blind randomized controlled trial of sucralfate. *Ann of Oncol* 2001; 12, 953-955.
40. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I et al. Misoprostol and omeprazole in prevention of chemotherapy-induced acute gastroduodenal mucosal injury. A randomized, placebo-controlled pilot study. *Cancer* 1996; 78, 1477-1482.
41. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I et al. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury. *J Clin Oncol* 2000; 18, 443-445.
42. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncol Huntingt* 1991; 5, 11-18.
43. Ferreti GA, Raybould TP, Brown AT et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69, 331-338.
44. Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether Det al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4, 89-95.
45. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23, 921-927.
46. Rahn R, Adamietz IA, Boettcher HD et al. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology* 1997; 195, suppl 2, 57-61.
47. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tissue React* 1987; 9, 115-119.
48. Lever SA, Dupuis LL,, Chan HS. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with antineoplastic -induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21, 369-361.
49. Giles F, Miller CB, Hurd DD et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial of isegagan for the prevention of oral mucositis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy (PROMPT-CT trial). *Leuk Lymphoma* 2003; 44, 1165-1172.
50. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 449-452.
51. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL et al. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 234-236.
52. Roche LK, Loprinzi CL, Lee JK et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993; 72: 2234-2238.
53. Dreicer R, Probert KJ, Kuzel T et al. A phase II trial of edatrexate in patients with advanced renal cell carcinoma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 251-253.
54. Dumontet C, Sonnet A, Bastion Y et al. Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1994; 3: 492-494.
55. Meloni G, Capria S, Proia A, Trisolini SM et al. Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *Lancet* 1996; 347: 1691-1692.
56. Aisa Y, Mori T, Kudo M et al. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 266-269.
57. Thieblemont C, Dumontet C, Saad H et al. Amifostine reduces mucosal damage after high-dose melphalan conditioning and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30, 769-775.
58. Capelli D, Santini G, DeSouza C et al. Amifostine can reduce mucosal damage after high-dose melphalan conditioning for peripheral blood progenitor cell autotransplant: a retrospective study. *Br J Haematol* 2000; 110, 3000-307.
59. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51, 915-922.
60. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351, 2590-2598.
61. Krijanovski O, Hill G, Cooke K et al. Keratinocyte growth factor separates graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host-disease. *Blood* 1999; 94, 825-831.
62. Bussolino F, Wang JM, Defilipi P et al., Granulocyte- and granulocyte-macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cell to migrate and proliferate. *Nature* 1989; 337, 41-473.
63. Vialov S, Desmoliere A, Gabbiani G. GM-SCF-induced granulation tissue formation: relationships between macrophage and myofibroblast accumulation. *Virchows Arch B cell Pathol* 1993; 63, 231-239.
64. Neumanitis J, Rosenfeld C, Ash R et al. Phase III randomized, double-blind placebo controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15, 949-954.
65. Cardamakis E, Ginopoulos P, Stathopoulos N et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients receiving chemotherapy for gynaecologic cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (suppl 8): 19 A68.
66. Pettengell R, Gurney H, Radford JA et al. Granulocyte colony-stimulating factor to event dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80, 1430-1436.
67. Atkinson K, Biggs JC, Downs K et al. GM-CSF after allogeneic bone marrow transplantation: accelerated recovery of neutrophils, monocytes and lymphocytes. *Aust N Z J Med* 1991; 21, 686-692.
68. Cartee L, Petros WP, Rosner GL et al. Evaluation of GM-CSF mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized, double-blind, dose-ranging study. *Cytokine* 1995; 7, 471-477.
69. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G et al. Effect of oral topical G-CSF application on oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22, 781-785.
70. Bez C, Demarosi F, Sardella A et al. GM-CSF mouthrinses in the treatment of severe oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod* 1999; 88, 311-315.
71. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22, 339-344.
72. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: A randomized, double-blind study. *JPEN* 1999; 23, 117-122.
73. Zaanen HC, Lelie H, Timmer JG et al. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994; 74, 2879-2884.
74. Daniele B, Perrone F, Gallo C et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomized trial. *Gut* 2001; 48, 28-33.
75. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76, 2550-2556.
76. Cowen D, Tardieu C, Schubert MM et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38, 367-703.

Došlo: 23. 5. 2006
Přijato: 15.7.2006

RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA PACIENTŮ S KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM LÉČENÝCH V ÚSTAVU RADIAČNÍ ONKOLOGIE FN BULOVKA V LETECH 1994-2003

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER TREATED AT INSTITUTE OF RADIATION ONCOLOGY FH BULOVKA IN 1994-2003

ZAJÍCOVÁ M.¹, FRIDRICHOVÁ M.¹, LOUČKA M.², VÍTEK P.¹, MÜLLER J.², PEČENÝ J.³, MATOCHOVÁ N.³, ONTKOVÁ M.¹

1 ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN BULOVKA, 1.LF UK PRAHA

2 ÚSTAV MATEMATIKY, VYSOKÁ ŠKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ, PRAHA

3 RADIODIAGNOSTICKÉ ODDĚLENÍ, FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA

Souhrn

Úvod: Cílem retrospektivní studie bylo zhodnocení výsledků léčby pacientů s kolorektálním karcinodem na našem pracovišti za uplynulých 10 let. **Materiál a metody:** Analyzovali jsme soubory nemocných s karcinodem tračniku (C18=258 pacientů) a rekta + rektosigmatu (C19,20=534 pacientů) léčených v období 1994-2003. Průměrný věk celého souboru byl 62 let (v rozmezí 26-83 let). **Výsledky:** Pětileté přežití celého souboru (C18, 19, 20) bylo u klinického stadia I 78,2%, u stadia II 73,6% a u stadia III 60%. V souboru karcinomu tračniku měla adjuvantní chemoterapie signifikantní vliv jak na délku přežití, tak na „disease free interval“. V souboru rekta a rektosigmatu se benefit z adjuvantní terapie neprokázal. 298 pacientů s nádorem rekta podstoupilo neoadjuvantní chemo/radioterapii následovanou chirurgickým výkonem. Relativní četnost pozitivního downstagingu byla statisticky významně vyšší u chemoradioterapie (43,1%) než-li u radioterapie (24,1%). Prokázalo se prodloužené přežití u pacientů downstaging pozitivních oproti pacientům downstaging negativních ($p=0,02138$). Neprokázali jsme přínos adjuvantní terapie po neoadjuvantní léčbě. **Závěr:** Při léčbě kolorektálního karcinomu dosahujeme srovnatelných výsledků s prezentovanými mezinárodními daty. V rutinní praxi jsou výsledky ovlivněny vysokou heterogenitou souboru a řadou dalších faktorů.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, přežití, neoadjuvantní terapie, adjuvantní terapie, downstaging.

Summary

Purpose: The purpose of this work was to evaluate therapeutic results in colorectal cancer patients treated at URO during the last 10 years. **Methods and Material:** The testing was carried out on a total of 792 patients divided into two groups. The first group consisted of 258 patients with diagnosis of colon cancer (C18 = 258 patients). The second group consisted of 534 patients with diagnosis of rectal and rectosigmoidal cancer (C19, 20 = 534 patients). Both groups were treated at URO between 1994 – 2003. The average age in both groups was 62 (range 26 – 83). **Results:** The results showed that for both groups (C18, 19, 20) the survival rate after five years reached 78.2% for patients in clinical stage I, 73.6% for patients in stage II, and 60% for patients in stage III. In group C18 the adjuvant chemotherapy had a significant influence on the survival rate as well as on the disease free interval. Such a benefit was not proved in group C 19, 20. There were 298 patients with diagnosis of rectal cancer treated by neoadjuvant chemo/radiotherapy followed by surgical intervention. According to the statistics the percent occurrence of positive downstaging was significantly higher when chemoradiotherapy was used (41.3%) compared to radiotherapy alone (24.1%). Longer survival rate was documented in patients downstaging positive compared to patients downstaging negative ($p=0.02138$). The benefit of adjuvant therapy after neoadjuvant treatment was not proved. **Conclusion:** Our treatment results in the field of colorectal cancer are comparable to internationally published data. The results are influenced by high heterogeneity of groups and by other factors in routine practice.

Key words: colorectal cancer, overall survival, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, downstaging.

Úvod

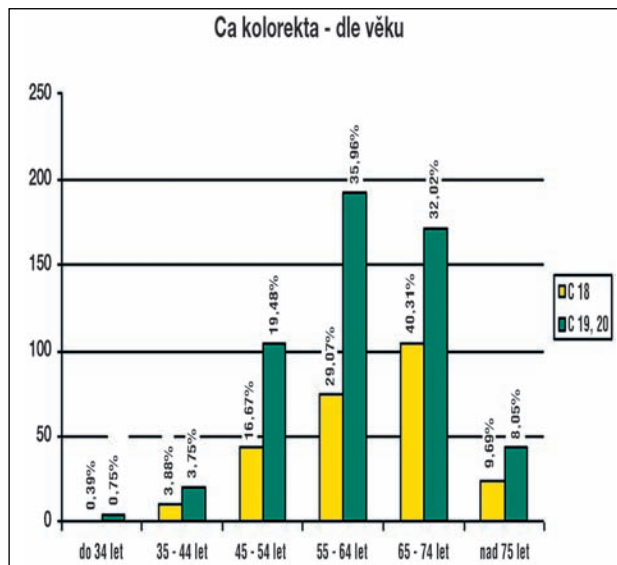
Kolorektální karcinom je druhým nejčastějším nádorovým onemocněním na světě. Česká republika patří na přední místo v Evropě jak v incidenci, tak v mortalitě zhoubného nádoru kolorekta. Incidence kolorektálního karcinomu v ČR u mužů je nejvyšší v Evropě, ženy jsou na 5.místě. Mortalita mužů na nádor kolorekta je celosvětově nejvyšší.

Cílem naší studie bylo retrospektivně zhodnotit výsledky léčby pacientů s kolorektálním karcinodem na našem pracovišti za uplynulých 10 let. Výsledky jsme analyzovali

z mnoha různých aspektů. Hodnotili jsme celkové přežití za 5-10 let a přežití bez známek nemoci. Zaměřili jsme se na hodnocení benefitu z aplikované adjuvantní terapie u nemocných s karcinodem tračniku (C18) a rekta+rektosigmatu (C 19, 20). V souvislosti s aplikovanou neoadjuvantní léčbou jsme si kladli vícero otázek: Jaký je benefit z neoadjuvantní léčby pro nemocné - je zlepšeno přežití a sníženo riziko relapsu? Má odpověď na neoadjuvantní léčbu prognostickou hodnotu? Jaký je přínos potenciace radioterapie cytostatiky?

Soubor pacientů

V naší studii jsme retrospektivně analyzovali soubory pacientů s dg karcinomem tračníku (colon) a dg karcinomem rekta a rektosigmatu léčených v ÚRO v období 1994-2003. Do souboru bylo zahrnuto celkem 792 pacientů, z toho s diagnózou ca colon 258 pacientů (tj. 32,6%) a s diagnózou ca rekta a rektosigmatu 534 pacientů (tj. 67,4%). V celkovém souboru je 521 (65,7%) mužů a 271 (34,22%) žen. Podíl muži/ženy je 1,92:1. Průměrný věk v době diagnózy celého souboru je 62 let, u ca colon je 63 let (rozmezí 34–82 let) a v případech ca rekta a rektosigmatu je 62 let (rozmezí 26–83 let). **Viz Graf č. 1.**



Graf č. 1 Ca kolorekta dle věku a diagnózy

Kritéria pro zařazení do souboru: histologicky verifikovaný adenocarcinom, doba sledování minimálně 6 měsíců od stanovení diagnózy, primárně generalizovaná onemocnění (synchronní metastázy-klinické stadium IV) byla vyloučena. Užíváme běžnou TNM resp. pTNM klasifikaci. Rozložení klinických stadií je uvedeno v **tabulce č.1.**

Klinická stadia	C18		C19, 20	
I	21	8,14%	135	25,28%
II	128	49,61%	172	32,21%
III	81	31,40%	104	19,48%
N	28	10,85%	123	23,03%
	258		534	

Tabulka č. 1.: Ca kolorekta podle pooperačních klinických stadií (N znamená nestážované klinické stadium).

Léčba nádorů kolorekta v ÚRO vždy probíhala podle léčebného protokolu. V obou režimech, předoperační i pooperační radioterapii, se standardně používala normofrakcionační technika 1,8-2 Gy denně lineárním urychlovačem 6-18 MeV do celkové dávky 42-48 Gy. Konkomitantní chemoterapie byla připojena a) formou bolusu 5-FU 1.a 5. týden radioterapie b) kontinuální infuzí 5-FU ve dny ozařování či c) konkomitantně podávaný capecitabin. Tolerance konkomitantní léčby 5-FU i capecitabinem byla velmi dobrá i u pacientů nad 70 let. Operační řešení následovalo 4.-6. týden po ukončení léčby. V minulosti byla aplikována předoperační radioterapie hypofrakcionačním schématem (5x5 Gy/týden do celkové

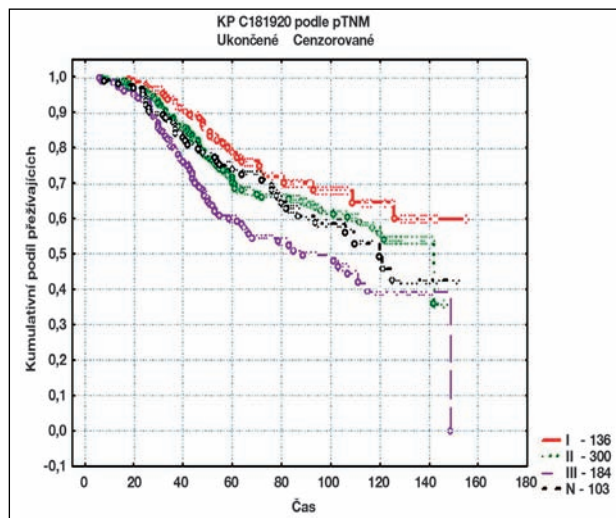
dávky 25 Gy) a v letech 1994-1995 jednorázová aplikace 5 Gy sledovaná bezprostředně navazujícím operačním výkonem. Pro velké procento akutní toxicity a pooperační morbidity byly tyto techniky opuštěny. Adjuvantní chemoterapie byla založena na bázi 5-FU s či bez potenciace leukovorinem po dobu 1 roku, později 6 měsíců.

Většina nemocných byla pravidelně kontrolována, poslední kontrola byla provedena v prosinci 2005. U menšiny pacientů je „lost of follow up“. Medián doby sledování nemocných činí 56,0 měsíců a průměrná doba sledování nemocných je 65,2 měsíce (rozmezí 6 - 143 měsíců).

V této studii se jednalo o retrospektivní analýzu, vycházející ze standardních chorobopisů našeho ústavu a údajů poskytnutých s laskavostí registru pojištěnců VZP. Na základě získaných dat jsme analyzovali křivky celkového přežití, přežití bez známek nemoci, v závislosti na klinických stadiích, vliv adjuvantní a neoadjuvantní léčby. Výsledky byly orientačně komparovány s výsledky deklarovanými v mezinárodních statistických databázích (SEER, EURO CARE) a v ČR (ÚZIS). Křivky přežití byly konstruovány metodou podle Kaplan-Meiera a porovnány Cox-Mantelovým testem. Cox-Mantelův test slouží k prokázání odlišnosti dvou křivek přežití, někdy bývá nazýván log-rank test. Testovací charakteristika se vypočte jako druhá mocnina rozdílu součtu pozorovaných a očekávaných četností úmrtí v každém okamžiku, v němž došlo k události (úmrtí). Očekávané četnosti získáme z poměru počtu prvků obou rizikových skupin před okamžikem, v němž došlo k události. Jde tedy o četnosti událostí, které bychom pozorovali za platnosti nulové hypotézy, totiž, že křivky jsou shodné. Kvadráty rozdílu pozorovaných a očekávaných četností vypočtené pro každou skupinu se sečtou a takto vypočtené kritérium má asymptoticky χ^2 rozdělení o jednom stupni volnosti. Při všech výpočtech bylo použito programového balíku Statistica.cz.

Výsledky

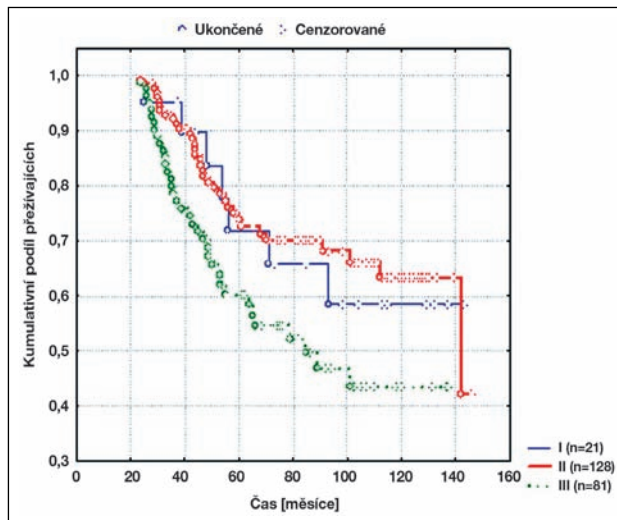
V souboru pacientů s kolorektálním karcinomem jsme analyzovali přežití podle klinických stadií. Pětileté přežití pacientů se stadiem I bylo 78,2%, se stadiem II 73,6%, se stadiem III 60% a u nestážovaných pacientů bylo 70,6%. Klinické stadium I a II má statisticky významné ($p=0.00148$) prodloužené přežití oproti stadiu III (**Graf č. 2.**).



Graf č. 2 Přežití celého souboru dle klinických stadií (N znamená nestážované klinické stadium).

Podle údajů poskytnutých s laskavostí ÚZISU dosahujeme v ÚRO výrazně lepších výsledků v porovnání s celou ČR. Relativní 5- leté přežití pacientů s kolorektálním karcinomem v ČR (1994-1998) je u klinického stadia I 78,2% (v ÚRO 78,2%), u stadia II 62,3% (v ÚRO 73,6%) a u stadia III 40,1% (v ÚRO 60%).

5 – leté přežití pacientů s diagnózou karcinomu tračnicku podle klinických stadií v ÚRO je následující: stadium I 71,7 %, stadium II 74 % a stadium III 60 % ($p=0,01527$). Viz Graf č. 3.



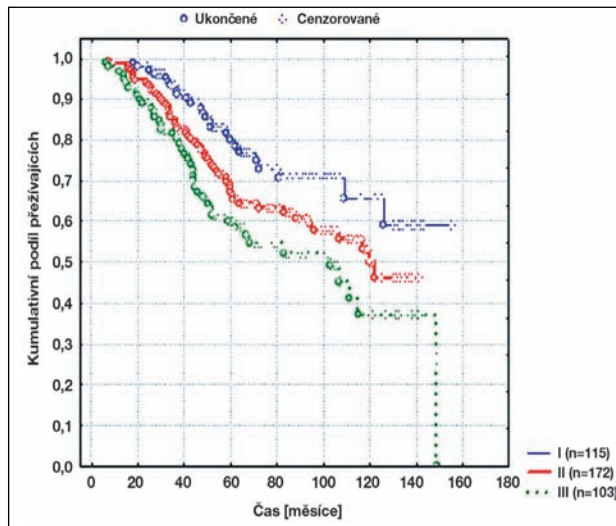
Graf č. 3 Přežití souboru pacientů s karcinomem tračnicku podle klinických stadií.

Pacienti s karcinomem tračnicku klinického stadia II mají významně delší přežití ($p=0,00532$) oproti pacientům stadia III. Při subanalýze mají pacienti stadia pT3N0M0 delší přežití ($p=0,01556$) oproti pacientům stadia pT3N1M0. 5- leté přežití pacientů v souboru karcinomu rektosigmoidu a rekta je u klinického stadia I 81,5 %, u stadia II 69,9 % a u stadia III 60 % ($p=0,00237$). Viz Graf č. 4. Významného rozdílu bylo dosaženo u klinického stadia I a II ve prospěch stadia I ($p=0,0343$), rozdíl mezi klinickými stadii II a III nebyl statisticky významný ($p=0,10907$).

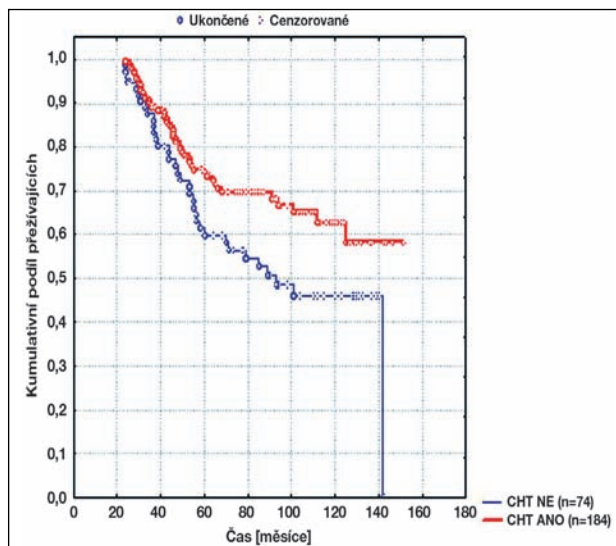
V souboru karcinomu tračnicku byla aplikována adjuvantní chemoterapie celkem u 184 pacientů. Tabulka č.2 shrnuje přehled analýz. Adjuvantní chemoterapie má významný vliv, jak na délku přežití ($p=0,02361$), tak i na DFI (disease free interval) jako ukazatele četnosti relapsů ($p=0,00669$) oproti pacientům bez léčby. Viz Graf č. 5, kde je pětileté přežití u pacientů s adjuvantní chemoterapií 74,7% oproti 59,3% u pacientů bez této terapie.

Analyzovaná skupina	Proměnná	Ukazatel	Výsledek	Interpretace
C 18 celý soubor	adjuvantní terapie ano/ne	Přežití DFI	$p = 0,02361$ $p = 0,00669$	Přínos adjuvance
C 18 s adjuvancí	pN0/pN1	Přežití DFI	$p = 0,00644$ $p = 0,02958$	Přínos adjuvance ve prospěch pN0
C18 pN0	adjuvantní terapie ano/ne	Přežití DFI	$p = 0,00235$ $p = 0,00065$	Přínos adjuvance
C18 pN1	adjuvantní terapie ano/ne	Přežití DFI	$p = 0,49174$ $p = 0,40240$	Není rozdíl

Tabulka č. 2.: Přehled analýz v souboru pacientů s karcinomem tračnicku.



Graf č. 4 Přežití souboru pacientů s karcinomem rektosigmoidu a rekta podle klinických stadií.



Graf č. 5 Přežití pacientů s dg karcinomu tračnicku v závislosti na adjuvantní chemoterapii.

Pro klinická stadia I a II má adjuvantní chemoterapie signifikantní vliv na sledovaný ukazatel přežití ($p= 0,00235$) a DFI ($p=0,00065$), avšak pro stadium III je její vliv statisticky nevýznamný, jak pro přežití ($p=0,49174$), tak i pro DFI ($p=0,40240$).

Také v souboru pacientů s karcinomem rektosigmoidu a rek-

ta byl studován vliv adjuvantní léčby. Na našem pracovišti je používán multimodální léčebný přístup. V souboru bylo celkem 440 pacientů léčeno adjuvantní terapií, z toho 156 pacientů bylo léčeno adjuvantní chemoterapií, 97 radioterapií, 23 chemoradioterapií, 60 bylo léčeno kombinací (radioterapií či chemoradioterapií s následnou dlouhodobou chemoterapií) a 104 pacientů nemělo žádnou adjuvantní terapii. Pro přehled analýz v souboru C19, 20 viz tabulka č.3.

Analyzovaná skupina	Proměnná	Ukazatel
C19,20 celý soubor	Adjuvance ano/ne	Přežití + DFI
C19,20 celý soubor	Neoadjuvance ano/ne	Přežití + DFI
C 19/20 s jakoukoliv RT	RT vers. CRT (předop. nebo poop.)	Přežití + DFI
C 19,20 s neoadjuvancí a adjuvancí	Downstaging ano/ne	Přežití + DFI
C19,20 neoadjuvance	Downstaging ano/ne	Přežití
C19,20 neoadjuvance	Adjuvance ano/ne	Přežití + DFI
C 19, 20 DS + či -	Adjuvance ano/ne	Přežití
C 19, 20 adjuvance ano/ne	DS +/-	Přežití + DFI

Tabulka č. 3.: Přehled analýz v souboru C 19,20 (DS +/-: Downstaging pozitivní nebo negativní).

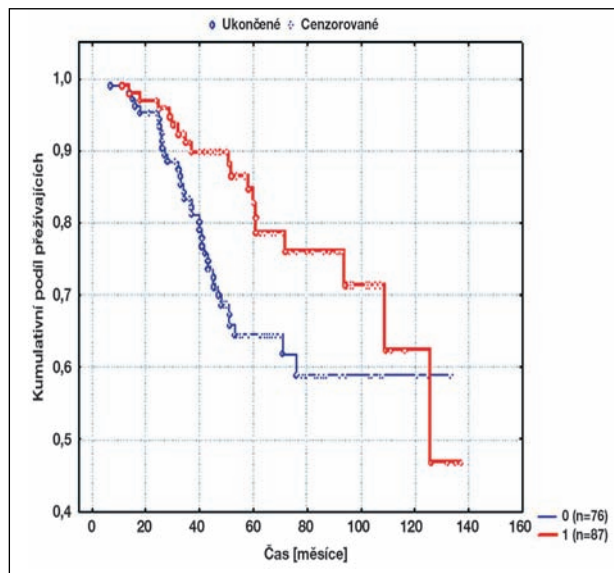
V souboru nemocných karcinomem rektosigmoidu a rekta bylo prokázáno významně ($p=0,02591$) delší přežití v celém souboru bez adjuvantní terapie oproti podání jakékoliv adjuvantní léčby. Přežití pacientů klinického stadia II a III ve vztahu k podané adjuvantní chemoterapii se nelišilo ($p=0,30830$). Zde se může odrážet, že někteří pacienti ze skupiny II byli podstávováni a někteří pacienti ze skupiny III mohli být ve skutečnosti v pokročilejším stadiu onemocnění, například N2-3. V souboru C 19, 20 léčených neoadjuvantní terapií oproti nemocným neléčeným předoperačně, nebyl prokázán významný rozdíl. Je zde však náznak ($p=0,06936$) delšího přežití nemocných s neoadjuvantní terapií oproti pacientům bez této terapie.

Celkem 298 pacientů v souboru nemocných s karcinomem rektosigmoidu a rekta podstoupilo neoadjuvantní terapii, resp. chemoradioterapii či samostatnou radioterapii. Hodnotili jsme % downstagingu po předchozí neoadjuvantní léčbě. Positivní downstaging znamená, že tumor již nebyl nalezen či došlo ke zmenšení velikosti nádoru či ústupu uzlinového postižení. Jako negativní downstaging byl hodnocen nádor beze změny či dokonce v progresi. Viz Tabulka č.4. Poslední kategorií byl downstaging, kde nebyla možná korelace vstupního a výstupního stagingu (v tabulce neuvedeno).

Downstaging	Bez residua (+) Pozitivní	S residuem (+) Pozitivní	Beze změny či progresi (-) Negativní
Počet pacientů	18	69	76

Tabulka č.4 Odpověď na neoadjuvantní terapii podle downstagingu.

Relativní četnost pozitivního downstagingu byla vyšší u chemoradioterapie (43,1%) než u radioterapie (24,1%) se statistickou významností ($p=0,0008$). Analýza prokázala významně prodloužené přežití ($p=0,02138$) ve skupině pacientů downstaging pozitivních (79,2%) oproti pacientům downstaging negativních (64,9%). Viz Graf č.6. V závislosti na podání adjuvantní chemoterapie či bez ní nebyl prokázán mezi oběma skupinami DS+ ($p=0,64499$) a DS- ($p=0,13872$) statistický rozdíl v ukazateli přežití.



Graf č.6 Přežití skupin pacientů downstaging pozitivních a negativních.

0 – pacienti downstaging negativní, 1 – pacienti downstaging pozitivní

Analýzou souboru neoadjuvantně léčených pacientů s diagnosou karcinomu rektosigmoidu a rekta v závislosti na podání jakékoliv adjuvantní terapie či nikoliv, nebyl prokázán rozdíl, a to jak v přežití ($p=0,24816$), tak i v DFI ($p=0,61499$).

V otázce přínosu potenciace radioterapie chemoterapií v neoadjuvantním, adjuvantním režimu či v obou režimech nebyl prokázán přínos chemoterapie, jak pro DFI ($p=0,65770$), tak i pro přežití ($p=0,69319$).

Diskuse

Naše studie se opírá o výsledky retrospektivní analýzy léčby pacientů s kolorektálním karcinomem léčených v ÚRO v období 1994-2003. Retrospektivní analýza poskytuje mnoho velmi užitečných informací, na druhé straně vnáší do analyzovaného souboru řadu problémů (vysoká heterogenita souboru, riziko nepřesností, ztrátu některých dat, určitý podíl „therapy off protocol“). Při porovnání výsledků 5-letého přežití pacientů s kolorektálním karcinomem na našem pracovišti s daty uvedenými v mezinárodních statistických databázích, jsou naše výsledky srovnatelné se zahraničními [1]. Na celorepublikové úrovni (ČR) dosahujeme dokonce lepších výsledků [2]. U pacientů s diagnosou ca colon (C 18) jsme prokázali, že adjuvantní chemoterapie má významný vliv jak na délku přežití, tak i na DFI. Adjuvantní chemoterapie u klinického stadia III je považována za léčbu standardní [3]. Naproti tomu adjuvantní chemoterapie u stadia II je předmětem kontroversí. Studie QUASAR s více než 3500 randomizovanými pacienty stadia II prokázala zvýšení počtu nemocných přežívajících 5 let při aplikaci adjuvantní léčby o 1-5% [4]. Studie IMPACT 2 naopak žádný efekt neprokázala [5]. V našem souboru se prokázalo, že adjuvantní chemoterapie má na sledovaný ukazatel přežití a DFI signifikantní vliv pro skupinu klinického stadia II, avšak pro skupinu III je její vliv nevýznamný. Skupina pacientů stadia II mohla

jevit známky understagingu, zřejmě z důvodu insuficientního počtu odebraných a histologicky vyšetřených lymfatických uzlin. Rizikové faktory u této skupiny byly však z naší strany dobře reflektovány, což se odrazilo v prodloužení přežití. Naopak ve skupině stadia III (N1) bylo v kontrolní skupině bez chemoterapie málo pacientů ke srovnání s pacienty léčenými chemoterapií, tudíž nešlo očekávat významný statistický rozdíl. Jednalo se o pacienty, kteří z důvodu komorbidit nebyli schopni přijmout adjuvantní chemoterapii.

Kombinovaný přístup v adjuvantní léčbě je nyní standardem v léčbě pacientů klinického stadia II a III rektálních karcinomů [6]. V souboru nemocných s karcinomem rekta a rektosigmatu se neprokázalo prodloužení přežití po adjuvantní terapii. Malý benefit z adjuvantní terapie je nejspíše multifaktoriální. Je zřejmě způsoben nepřesným stagingem, nehomogenitou souboru a malým počtem srovnávacích dat v kontrolních skupinách. Ale souvisí to zřejmě i se způsobem operace (v minulosti nejistota o provedení totální mezorektální excise). V budoucnosti je naprosto nezbytné přesné stanovení pooperačního stagingu, který dobře koreluje s prognosou onemocnění [7] ve spolupráci s chirurgy a patology. Multidisciplinární přístup je v tomto ohledu mnohem naléhavější než-li v jiných oblastech společného snažení.

Za optimální léčbu nemocných s nádorem rekta je považována předoperační chemoradioterapie, která účinně snižuje počet lokálních recidiv a zlepšuje celkové přežití nemocných ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni primárně chirurgicky [8]. V našem souboru téměř 300 pacientů podstoupilo neoadjuvantní terapii následovanou chirurgickým výkonem. Relativní četnost pozitivního downstagingu byla statisticky významně vyšší u chemoradioterapie (43,1%) než-li u radioterapie (24,1%). 6% pacientů dosáhlo kompletní patologické odpovědi pT0. Při analýze downstagingu jako možného prognostického faktoru jsme prokázali prodloužené přežití u pacientů downstaging pozitivních oproti pacientům downstaging negativních ($p=0,02138$). Částečně srovnatelný závěr byl učiněn v německé studii (Erlangen), presentované na ASCO 2005, kde zjistili ve skupině s negativními uzlinami, že stupeň tumorosní regrese by mohl být prognostickým faktorem ($p=0,06$) [9].

Neprokázali jsme přínos adjuvantní terapie po předchozí neoadjuvantní léčbě ani v ukazateli přežití ani v DFI. Vysvětlením by mohla být nehomogenita neselektovaného souboru, resp. že do souboru jsou zahrnuta jak méně pokročilá stadia (stadia II), tak i lokálně velmi pokročilá stadia (stadia III) při naší tendenci indikovat adjuvantní terapii více pokročilým klinickým stadiím oproti méně pokročilým stadiím. Tato selekce pacientů může mít za následek, že méně pokročilá stadia budou mít zhoršené přežití, velmi podobné těm s primárně více pokročilým rozsahem onemocnění, a tudíž se statistický rozdíl mezi oběma skupinami neprojeví.

Potenciace radioterapie různými druhy konkomitantní chemoterapie ve vztahu k přežití nevykazuje žádný rozdíl, avšak k podobným závěrům dospěli i jiní autoři [10]. Zřejmě je náš soubor na pozitivní závěry ještě příliš malý. Naproti tomu nás těší, že přežití našich nemocných není horší, tzn. že ohrožující toxicity se nedopouštíme. Nicméně prakticky všechny patologické odpovědi pT0 byly dosaženy za použití potenciace capecitabinem, který možná prodloužení přežití v budoucnosti ukáže.

Z řady nepřesně stanovených údajů v rámci vstupního vyšetření pacientů v době diagnózy bylo patrné, že bylo často velmi obtížné stanovit přesné předoperační stadium onemocnění. V budoucnosti bude nutné zvýšit procento pacientů podstupujících endosonografii rekta ke zjištění přesného T a N stagingu, a tím zvýšit možnost hodnocení downstagingu. Problémem zůstává horší interpretovatelnost endosonografie. Ke stanovení stagingu přispívá rovněž PET/CT vyšetření, které má však limitovanou dostupnost.

Závěr

Léčba nádorů kolorekta v ÚRO probíhá v souladu s celosvětovými standardy. Při léčbě nádorů tračnicku i konečníku dosahujeme srovnatelných výsledků se závěry mezinárodních klinických studií. V tomto smyslu není nutná změna přístupu v léčbě kolorektálního karcinomu, pokud nedojde k zásadní změně léčebných schémat na základě probíhajících mezinárodních trialů.

Důležité je porovnání výsledků randomizovaných studií s výsledky léčby v neselektované populaci (zatížené vysokou heterogenitou) v rutinní praxi. Velmi často totiž chybí zpětná vazba přínosu nového postupu v klinické praxi a zhodnocení výsledků léčby. Analýzy velkého souboru nemocných jsou totiž časově velmi náročné a nepřinášejí žádnou senzaci ve srovnání s výstupy randomizovaných studií. V neposlední řadě chybí i možnost korelace výsledků s jinými onkologickými centry, takže se hodnocení může zdát samoúčelné.

V naší studii se nám v některých aspektech nepodařilo prokázat benefit z léčby, což se ale podařilo pouze ve velkých prospektivních studiích. Odlišnost selektovaného a neselektovaného souboru způsobuje diskrepanci výsledků v podmínkách praxe. Vycházíme z předpokladu, že i přes naši neschopnost prokázat retrospektivně benefit a jestliže se nedopouštíme komplikací, léčbu budeme nadále poskytovat, protože je to celosvětový standard. Nicméně celkové výsledky potvrdily, že naše pracoviště je centrem, poskytujícím komplexní onkologickou péči na velmi dobré úrovni. Tento závěr může jistě potěšit i jiná onkologická centra.

Tento článek je zkrácenou verzí stejnojmenného grantu finančně zajištěného z prostředků shromážděných na Běžích Terryho Foxe v České republice v roce 2004, které byly organizovány Českou obcí sokolskou.

Literatura

1. Coleman M, Gatta G, Verdecchia A et al: EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of 20th century. Ann Oncol 2003;14 (suppl 5): 128-149
2. ÚZIS ČR. Pětileté přežívání na ZN C 18, C 19, C 20 a C 21 (onemocnění diagnostikovaná v letech 1994 – 1998) na území ČR, 2006.
3. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. J Clin Oncol 1993;11:1879.
4. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 1999;17:3553.
5. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 1995;345:939.
6. NIH konsensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. Jama 264 (11):1444-50, 1990
7. Gamma A, Perez R, Nadali W et al: Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. Journal of Gastrointestinal Surgery 2005; 91: 90-101
8. Hyams D, Mamunas E, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. Dis Colon Rectum 1997;40:131.
9. Sauer R, Rondel C, Martus P et al: Prognostic factors after neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer: Update of the CAO/ARO/AIO-94 Phase III study, 2005, ASCO conference
10. Gelpard J, Bonnetain F, Conroy T et al: Preoperative radiotherapy + 5-FU/folinic acid in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial, 2005, ASCO conference
11. Statistica System Reference Manual. StatSoft Cz. s.r.o. 2002
12. Hendl Jan: Přehled statistických metod zpracování dat. Portál 2004

Došlo: 24. 2. 2006
Přijato: 15. 8. 2006

informace

Vážení kolegové,
srdečně Vás zveme na

Kolposkopicko - ultrazvukový seminář

pořádaný Onkogynologickým centrem Gynekologicko-porodnické kliniky I. LF UK a VFN v Praze,
1. lékařskou fakultou UK a Nadačním fondem Vita et futura

v sobotu dne 24. března 2007 od 9.00 hodin

v posluchárně Gynekologicko-porodnické kliniky, Apolinářská 18, Praha 2.

Program:

Kolposkopie - úvod, technika, klasifikace, přehled nálezů.

Cytologická klasifikace.

Management LG lézí, HPV testace.

Management HG lézí. Metody ošetření.

Kolposkopie vulvy (vulvoskopie) a vaginy.

Léčba časných stádií invazivního karcinomu děložního hrdla a možnosti zachování fertility.

Ultrazvukové zobrazení patologií děložního hrdla.

Ultrazvukové zobrazení patologií děložního těla.

Ultrazvukové zobrazení tumorů adnex.

Demonstrace ultrazvukového vyšetření.

Doc. MUDr. P. Freitag, CSc

MUDr. J. Sláma

Doc. MUDr. P. Freitag, CSc

MUDr. J. Sláma

MUDr. M. Strunová

Doc. MUDr. D. Cibula, CSc

As. MUDr. D. Fischerová

MUDr. M. Zikán, PhD

As. MUDr. D. Fischerová

As. MUDr. D. Fischerová

MUDr. M. Zikán, PhD

Charakter semináře je edukační s praktickou demonstrací nálezů.

Počet účastníků je limitovaný a nebude překročen.

Přihlášení účastníci kurzu obdrží pozvánku se složenkou (na pozvánce bude uvedeno bankovní spojení pro bezhotovostní převod). Poplatek činí 600,- Kč. Nebude-li uhrazen předem, lze zaplatit na místě v hotovosti ve výši 700,- Kč. Organizátor není plátcem DPH.

Absolventi kurzu obdrží certifikát podle Stavovského předpisu č. 16 ČLK.

Vaše přihlášky prosím posílejte na adresu: Děkanát 1. LF UK - odd. doškolování lékařů, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2, e-mail: eva.svobodova@lf1.cuni.cz nebo: vzdělavani.lekaru@lf1.cuni.cz, tel. + fax: 224965675, mobil: 732146799.

RETROSPEKTIVNÍ HODNOCENÍ LÉČEBNÝCH VÝSLEDKŮ U PACIENTŮ S NASOFARYNGEÁLNÍM KARCINOMEM LÉČENÝCH V ÚRO FNB PRAHA OD ROKU 1990 DO ROKU 2005

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH NAZOPHARYNGEAL CARCINOMA TREATED AT THE INSTITUTE OF RADIATION ONCOLOGY PRAGUE FROM 1990 TO 2005

HOLEČKOVÁ P.¹, PÁLA M.¹, MAŠEK M.², VESELÝ J.³, SVOBODNÍK A.⁴, KRÁLOVÁ D.⁴

¹ ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FAKULTNÍ NEMOCNICE BULOVK A I.LF UK, PRAHA

² RADIOLOGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE BULOVK A I.LF UK A IPVZ, PRAHA

³ OTORHINOLARYNGOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE NA BULOVCE

⁴ CENTUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ, MASARYKOVA UNIVERZITA BRNO

Souhrn

Radioterapie je klíčovou modalitou v terapii karcinomu nazofaryngu. V Ústavu radiační onkologie jsme v posledních 15 letech léčili 62 nemocných s tímto karcinodem, v jednotlivých obdobích se protokoly léčby lišily. Od dříve používané neoadjuvantní chemoterapie nastal odklon a používána je konkomitantní chemoradioterapie následovaná třemi cykly adjuvantní chemoterapie. Protokol léčby karcinomu nasofaryngu používaný v ÚRO FNB je v soulase s výsledky posledních klinických studií III. fáze, závěry ASCO i ECCO a NCCN protokoly. Pětileté přežití v našem souboru je srovnatelné s pětiletým přežitím udávaným ve světové literatuře.

Klíčová slova: karcinom nasofaryngu, radioterapie, neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, konkomitantní chemoradioterapie, pětileté přežití.

Summary

Radiotherapy plays the main role in the treatment of the nasopharyngeal carcinoma. We have treated 62 patients with this carcinoma at the Institute of Radiation Oncology in the last fifteen years. Different protocols were used in different time periods, from neoadjuvant chemotherapy to concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy. The used protocol was based on phase III studies and recommendations of ASCO, ECCO conferences and NCCN. The five year survival in our group is relevant to five year survival data reported in the literature.

Key words: carcinoma of the nasopharynx, radiotherapy, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy, five year survival.

Úvod:

Karcinom nazofaryngu se od ostatních karcinomů, které se vyskytují v oblasti hlavy a krku, liší nejen anatomíí orgánu, ze kterého vychází, ale i svou epidemiologií a chováním. Z toho vyplývá i logika managementu léčby, ve které je prioritní modalitou radioterapie.

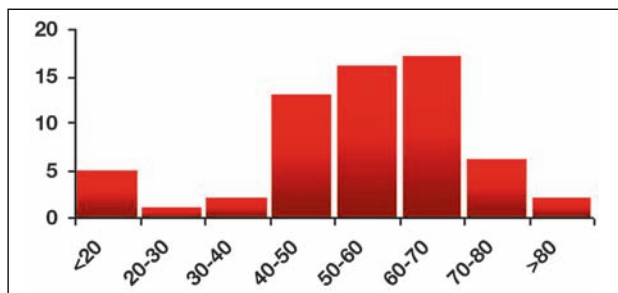
Karcinom nazofaryngu je nádor vyskytující se v bělošské populaci zhruba v 0,19 případech na 100 tisíc obyvatel. Největší incidenci má tento nádor v jihovýchodní Asii: 20,5/ 100 tisíc obyvatel. Vzhledem k rozdílu incidence zaznamenaným v Evropě a Severní Americe oproti jihovýchodní Asii a vzhledem k tomu, že riziko jeho vzniku se pro bělochy zvyšuje, narodí-li se a žijí-li v Asii a pro Asiaty snižuje, narodí-li se a žijí-li v Evropě či Americe, předpokládá se, že v etiologii tohoto nádoru nehrají roli pouze genetické vlivy, EBV a radiace v dětství, ale i lokální dietetické návyky (slané ryby v jihovýchodní Asii).

Nejčastějším místem vzniku tohoto nádoru je laterální stěna nazofaryngu a díky bohatému lymfatickému řečišti vzni-

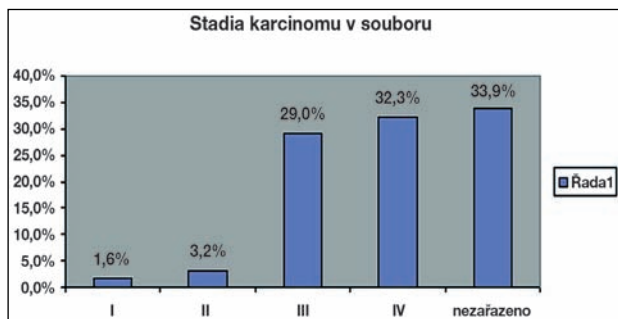
ká krční lymfadenopatie u 90% nemocných. Výskyt vzdálených metastáz koreluje s výskytem metastáz v krčních uzlinách a s histologickým typem nádoru více, než s velikostí primárního nádoru.

Mezi prognostické faktory se řadí: typ nádoru, grading nádoru, stadium nádoru, performance status pacienta. Zatímco v terapii hraje prim radiační onkolog, v diagnostice je to ORL specialista a rentgenolog. Mezi obligatorní vyšetření, která se týkají primárního nádoru a regionálních lymfatických uzlin, by měla patřit kromě odběru anamnézy a kvalitního fyzikálního vyšetření i přímá a nepřímá nazofaryngoskopie a následně panendoskopie s odběrem mnohočetných biopsií. Vzhledem k možnému poškození VIII. hlavového nervu je doporučováno vstupní audiologické vyšetření /1/.

Magnetická rezonance dokáže nejlépe posoudit vztah tumoru ke zdravým měkkým tkáním, ale vzhledem k nepřímé dobré dostupnosti magnetické rezonance v našich podmínkách, je počítačová tomografie metodou plně vyhovující,



Graf 1



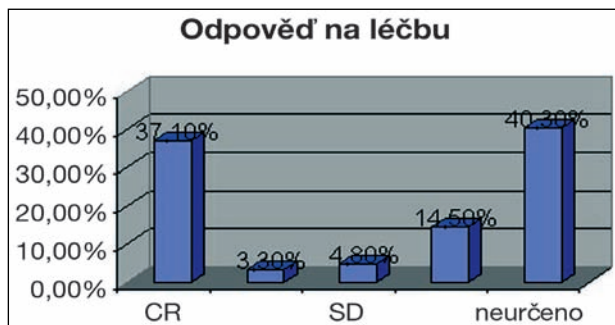
Graf 2

kteří lépe posoudí vztah tumoru ke kostěným strukturám. V rámci stagingu by měl být proveden rentgen plic a UZ jater. Scintigrafie skeletu je doporučována u anaplastických karcinomů a u pacientů se skeletálními bolestmi.

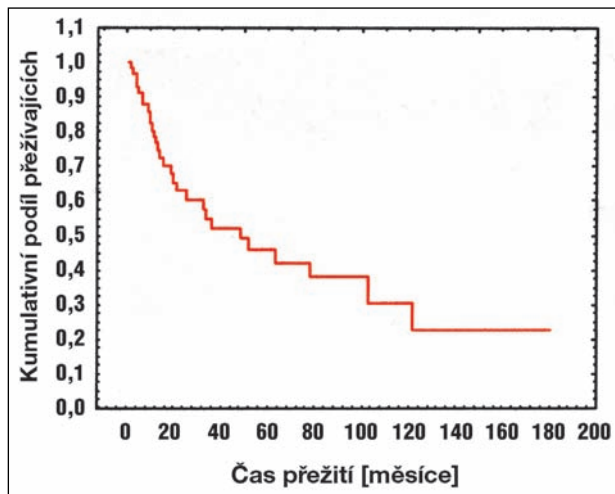
Radioterapie je základní léčebnou modalitou, zatímco chirurgie je rezervována případně pro disekci lymfatických uzlin. K radioterapii jsou používány vysokoenergetické ozařovače (lineární urychlovače). Ozařuje se dávkou minimálně 70 Gy v denní frakcionaci 1,8-2 Gy pondělí až pátek na oblast tumoru a dávkou 50 Gy taktéž normofrakcionovaně na oblast všech lymfatických uzlin a nadklíčků. Slibně vypadají režimy hyperfrakcionované či akcelarované, které zatím nejsou standardně používány. Samostatná radioterapie je používána k terapii stadia I event. stadia II. U stadia II-IVB (Intergroup 0099 study) je používána konkomitantní chemoradioterapie. Radioterapie opět ve standardní frakcionaci a celkové dávce spolu s platinovým derivátem, nejlépe cisplatinou (cDDP), podávaným buď jednou týdně v dávce 40 mg/m² či jednou za tři týdny v dávce 75-100 mg/m². Po konkomitantní chemoradioterapii by měla následovat adjuvantní chemoterapie režimem PF tj. cisplatinu a 5-fluorouracil (5-FU): cDDP 75-100 mg/m² dl a 5-FU 1000 mg v kontinuální infuzi/ 24 h dl-5 po 28 dnech, celkem 3x.

Stadium IVC je léčeno buď paliativní chemoterapií (ve výše uvedeném režimu PF), dovoluje-li tuto terapii stav pacienta nebo je podávána léčba symptomatická.

Radikální léčba karcinomu nazofaryngu sebou přináší řadu nežádoucích účinků způsobených nejen radioterapií, ale i chemoterapií. Mezi akutní reakce řadíme: mucositidy a xerostomii, které pak mohou způsobit bolesti, polykací potíže a hubnutí, reakce kožní, neustálou a zvracení a hematologickou či renální toxicitu. Pozdní toxicita může pro pacienta znamenat např.: xerostomii, defekty chrupu a osteoradionekrosu. Proto tato terapie vyžaduje dobrou léčbu podpurnou, tj. péči o dutinu ústní, péči o kůži v ozařované oblasti, podávání antiemetik, zavedení perkutánní endo-



Graf 3



Graf 4

skopické gastrostomie (PEG) a event. radioprotekci přípravkem amifostin (Ethyol).

Metody zpracování:

Výsledky byly zpracovány pomocí MS Excel a dále programem Statistika 7.0, Stat Soft, Inc. (2004) STATISTIKA (data analysis software systém) version 7. Výpočet mediánu přežití byl proveden pomocí Kaplan-Meierova odhadu. Vstupní hodnoty analýzy byly dokumentovány ve frekvenčních tabulkách.

Výsledky:

Soubor je tvořen 62 pacienty, kteří byli léčeni s diagnosou karcinomu nazofaryngu (číselná diagnosa- C110, C111, C112, C118, C119 podle MKN 10. verze) v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka Praha od 1.1.1990 do 28.11.2005. Početnější skupinou byli muži než ženy (44: 18, což je 77%: 33%). Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl 53,6 let a medián 55 let, nejmladšímu pacientovi bylo 14 a nejstaršímu 84 let (graf č. 1). Všichni pacienti (100%) měli histologicky ověřenou malignitu. Nejčastějším byl epidermoidní karcinom (74,2%), nediferencovaný karcinom (9,7%) a adenokarcinom (6,5%), ale vyskytly se i jiné typy nádorů a to malobuněčný karcinom, maligní melanom, esthesioneuroblastom, juvenilní angiofibrom, nediferencovaný karcinosarkom a jednou nebyl histologický typ nádoru určen, Lymfomy byly ze souboru vyjmuty zcela. Ve 33,9% nebyl stanoven histologický grading, nejčastěji se vyskytl grade 4 (27,4%) a dále grade 3 (22,6%). Špatně diferencované a nediferencované až anaplastické karcinomy

tvoří tedy 50% celkového počtu nádorů. Nejčastější potíže, která dovedla pacienta k lékaři byla bolest (29%), zhoršení sluchu (24%) a hmatná rezistence na krku (21%). Mezi další časté potíže patřil pocit zalehnutí uší, rýma a neprůchodnost nosu. Do kategorie ostatní byly zahrnuty- diplopie, nasolalie, maxilární sinusitida, externí otitida, epistaxe, pocit cizího tělesa v krku. U 5 pacientů potíže před stanovením diagnózy známy nebyly. Průměrná doba, po kterou měli pacienti potíže před stanovením diagnózy je 21,7 týdne a medián 13,5 týdne.

Rozdělení do stadií je následující: kategorie T- nezařazených je 22,6%, nejčastěji se vyskytuje stádium T3 (30,6%) a T4 (29%), lokálně pokročilé nádory tvoří 59,6% celkového počtu nádorů v souboru. V kategorii N- nezařazených je 27,4%, nejpočetnější skupinou je N2- 19 pacientů (30,7%). V době diagnózy bylo 54,9% pacientů řazeno do kategorie N1-3. V kategorii N0 je však pouze 17,7%. Vzdálené metastázy v době diagnózy byly zjištěny pouze u 1 pacienta tj. v 1,6%. U jednoho pacienta, který byl u nás reiradován a k nám odeslán s recidivujícím karcinomem z jiného pracoviště, nebyla původní TNM klasifikace zmíněna, proto je řazen do kategorie neznámo. Nejfrekventovanější je stádium IV (celkem 32,3%) a stádium III (29,0%), zatímco stádium I se vyskytuje pouze v 1,6% a stádium II v 3,2% nezařaditelných je 33,9%- viz graf č.2. Stádium IVC se vyskytlo v 1 případě.

Pacienti byli léčeni podle protokolů terapie platných v daném období. V léčbě 61 pacientů byla použita aktinoterapie (1 pacientka z těchto uvedených byla primárním zářením léčena ve FNM, v tabulce je proto řazena v řádce nezařeno). Nejčastějším zdrojem záření byl lineární urychlovač v 70,9%, kobaltový zářič byl použit ve 25, 9%. V pěti případech bylo použito k ozáření lymfatických uzlin elektronové záření (7,1%) v kombinaci s gama zářením kobaltového ozařovače 4 krát (6,5%) a 1 krát v kombinaci se zářením elektromagnetickým (1,6%). Průměrná aplikovaná dávka (fyzikální) na oblast tumoru byla 61,8 Gy, medián 68 Gy. Ve většině případů byla použita normofrakce 1,8-2 Gy denně, čtyři pacienti byli ozáření hyperfrakce (6,5%), 1 pacient concomitant boostem (1,6%), v jednom případě byla použita brachyradioterapie jako boost (1,6%) a jedenkrát byla použita alternativní frakce s ohledem na stav pacienta (1,6%).

Neoadjuvantní chemoterapie byla aplikována v 25,8% (nejčastěji v kombinaci 2-3krát PF, ale vyskytla se i jiná schémata např. DDP+MTX) , konkomitantní chemoradioterapie v 29,0% (nejčastěji od roku 2000 1x týdně DDP 40mg/m2 po dobu záření, ale již v roce 1993 byl v konkomitanci použit BLM 3x týdně 15 mg) a adjuvantní chemoterapie v 17,7% (nejčastěji 3 krát PF).

Vzhledem k náročnosti konkomitantní chemoradioterapie,

která způsobuje nemalé nežádoucí účinky akutní (např. mukositivity, xerostomie a tím potíže s polykáním), jsou od roku 2001 pacientům zaváděny perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). V tomto souboru to bylo 11,7% . S ohledem na pozdní nežádoucí účinky (xerostomie) je od roku 2001 aplikováno radioprotektivum amifostin- v tomto souboru 17,7%.

Akutní toxicita: Akutní toxicita je hodnocena podle RTOG. Nejpočetnější v našem souboru je toxicita slizniční a to nejčastěji stupně 2 (38,4%), ale mucositida 3. stupně byla vyjádřena ve 25,5%, 4. stupeň se vyskytl v jednom případě, bez slizniční toxicity bylo 17,7% pacientů. Bolest se vyskytla celkem u 55% pacientů, stupeň 4 v 15%.

Pozdní toxicita: Dokumentovali jsme i pozdní toxicitu. Jeden z nejnejpříjemnějších a zároveň nejčastějších pozdních nežádoucích efektů, je xerostomie, v našem souboru se grade 2 vyskytl ve 4 případech (4,8%) a grade 3 v 1 případě (1,6%). 20 pacientů však hodnoceno nebylo vůbec.

Rekurence: Místa rekurencí choroby: lokoregionální relaps (n-6; 9,7%) a vzdálené metastázy: do jater (n-2; 3,3%), skelet (n-1; 1,6%) a do jater, plic a kostí současně (n-2, 3,3%). Rekurence choroby byly léčeny systémovou paliativní chemoterapií a 2 lokoregionální relapsy reiradiací (3,3%).

U 5 pacientů (8%) se vyskytl duplicitní tumor (1x ca prsu, 1x SCLC, 2x ca prostaty a 1x ca neznámého primárního zdroje).

Medián celkového přežití je 45,4 měsíců a medián bezpříznakového období 18,6 měsíců (ten však bylo možno testovat pouze na 24 pacientech).

Účinnost terapie: Kompletní remise bylo dosaženo u 23 pacientů (37,1%), parciální remise u 2 pacientů (3,2%) a stabilizace choroby u 3 pacientů (4,8%). Odpověď na léčbu však nemůžeme zhodnotit u 25 pacientů (40,3%), ti z poléčebného sledování unikli. U 9 pacientů (14,5%) došlo k progresi onemocnění, graf č.3.

Pětileté přežití pacientů léčených v ÚRO je 48 % (graf 4).

Závěr:

V literatuře publikované pětileté přežití pacientů s nazofaryngeálním karcinomem je 35-57% a průměrné pětileté přežití 40%. Naše výsledky jsou tedy konformní.

Poděkování:

Práce vznikla za finanční podpory grantu Běhu Terryho Foxe organizovaného Českou obcí sokolskou v roce 2004, jehož organizátorům i účastníkům děkuji.

Děkuji oběma statistikům za jejich pomoc při vyhodnocení nashromážděných dat.

Literatura:

1. Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., et al., Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, s. 918-962
2. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., et al. Cancer- Principles and Practice of Oncology, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, s.824-832
3. Lee A.W.M., Management of nasopharyngeal carcinoma,

Education Book ECCO13, Paris, October 2005, ISSN 1359-6349, s. 414- 415

4. Al-Saraf M., Leblanc M., Giri P.G., et al., Chemoradiotherapy vs. Radiotherapy in patient with advance nasopharyngeal cancer. Phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998, 16, 1310-1317
5. Chan A., Teo P., Twt L. A., et al., A prospective randomized study of chemoradiotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33, 569-577
6. NCCN- Practice Guidelines in Oncology, Cancer of the Nasopharynx, www.nccn.org

ZMĚNY VE SPEKTRU OPERACÍ PRSU PO ZAVEDENÍ MAMMÁRNÍHO SCREENINGU

CHANGES IN BREAST SURGERY SPECTRUM AFTER THE INTRODUCTION OF BREAST SCREENING

FAIT, V., CHRENKO, V., SCHNEIDEROVÁ, M., SIROTEK, L.

Souhrn

Východiska: Cílem srovnání je určitým způsobem objektivizovat krátkodobý přínos mammárního screeningu na reálných datech operativy pro karcinom prsu. **Typ studie a soubor:** Retrospektivní srovnání základních dat pacientek operovaných v letech 2001 a 2004 na chirurgickém oddělení MOÚ pro karcinom prsu, srovnáno 657 pacientek, 316 v roce 2001 a 341 v roce 2004. **Metody a výsledky:** Srovnání souborů pacientek, primárně operovaných na chirurgickém oddělení MOÚ v letech 2001 a 2004 ukazuje hlavní rozdíl ve výrazném nárůstu pacientek s pT1 nálezy z 48,7% na 63% na úkor pT2 z 43% na 30,2% a v souladu s tím i nárůst podílu pacientek v I.klinickém stádiu z 33,5% na 45,7%. **Závěry:** Výsledky ukazují, že ve sledovaných letech došlo k poměrně zajímavému pozitivnímu vývoji ve skladbě operovaných pacientek. Jakkoliv záměrně nebyl hodnocen způsob, jakým byl nádor zjištěn, je více než pravděpodobné, že základním důvodem změny bylo zavedení mammárního screeningu.

Klíčová slova: Karcinom prsu, screening, chirurgická léčba.

Summary

Backgrounds: The purpose of this study is to objectify the short term impact of breast cancer screening program upon real data of breast cancer surgery. **Design and Subjects:** Retrospective comparison of basic clinical data from patients operated in years 2001 and 2004 at the Masaryk Memorial Cancer Institute surgical ward. 657 patients were compared, 316 from the year 2001 and 341 from the year 2004. **Methods and Results:** The comparison of these groups of patients, primarily operated on at the Masaryk Memorial Cancer Institute in the years 2001 and 2004, discovers the main difference in noticeable increase of pT1 tumors from 48.7% to 63%, while the percentage of pT2 findings decreased from 43% to 30.2%. In concordance, the proportion of stage I patients rose from 33.5% to 45.7%. **Conclusions:** The results show an interesting positive shift in the pattern of operated patients. Although we intentionally did not evaluate the method of primary diagnostics, it is more than probable that the main reason for this change was the introduction of breast screening.

Key words: Breast cancer, screening, surgery.

Úvod

Karcinom prsu je celosvětově nejčastější ženskou malignitou. V roce 2000 tvořil 22% všech maligních nádorů žen (asi 1 milion). Ve vyspělých zemích dokonce 27%. Vzhledem k vysokému počtu postižených žen je jakákoliv možnost ovlivnění jak výskytu, tak léčebných výsledků záležitostí velmi zajímavou jak čistě lidsky, tak i ekonomicky a politicky.

Jednou z možností, jak zlepšit výsledky léčby nádorových onemocnění je snaha o záchyt co nejčasnějších stádií, tedy screening bezpříznakové populace.

Diagnostika karcinomu prsu se opírá především o mamografii, která byt nejstarší ze všech vyšetřovacích mammárních modalit, si stále udržuje svou vedoucí pozici. Jako metoda relativně levná, reprodukovatelná a dobře dostupná se stala základní modalitou národních screeningových programů pro časnou diagnostiku karcinomu prsu. A zde také prokázala svou jednoznačnou účinnost – snížení mortality na karcinom prsu o 26-30% u žen ve věku 50-69 let (Velká Británie 26%, Holandsko 30%).(4,5,7)

Jako první byl mamografický screening zaveden v Evropě, v druhé polovině 80. let - Švédsko 1986, Velká Británie 1988, Holandsko 1989. (10)

Na základě pozitivních zkušeností těchto zemí byly i u nás dlouhodobě snahy o zavedení mammárního screeningu. Ten byl v ČR zaveden 1.9.2002, jako celonárodní preventivní screeningový program pro časnou diagnostiku karcinomu prsu pro ženy ve věku 45-69 let. Hlavním a konečným cílem je snížení mortality na Ca prsu, jde však ruku v ruce s dalšími významnými efekty. Aktivní vyhledávání karcinomu prsu v populaci bezpříznakových žen vede k diagnóze karcinomu prsu v nízkých stádiích choroby. Obrazem dobře fungujícího programu je většina nádorů diagnostikovaná v klinickém stádiu T1 N0. To výrazně ovlivňuje prognózu onemocnění, umožňuje kurativní léčbu s nižšími náklady.(8,9)

Při krátkém trvání mammárního screeningu v ČR není možné zatím vyhodnotit snížení mortality. Jiné dílčí aspekty však lze hodnotit již nyní - podle posledních výsledků bylo v roce 2004 76% nádorů diagnostikováno ve stádiu T0 a T1 (7% T0 + 69% T1).(2,3)

Optimální efekt mamografického screeningu je udáván při účasti žen v programu minimálně 70% (ve Švédsku dosahuje téměř 90%). Čím vyšší je účast, tím větší efekt snížení mortality. Těchto hodnot zatím v ČR nedosahujeme – v úvodní fázi screeningu byla účast v celé ČR kolem 30%, mezi jednotlivými regiony jsou výrazné rozdíly - od necelých 20% v Ústeckém kraji až po téměř 50% v kraji Jihomoravském. Přesto, i přes zatím nespokojivou účast, z výsledků práce vyplývá, že zavedení mamografického screeningu má nesporný kladný vliv na stav diagnostiky a léčby karcinomu prsu - vyšší podíl nízkých stadií umožňuje kurativní a méně nákladnou léčbu.

Pacienti a metody

Cílem mammárního screeningu je zachyt co nejčasnějších stádií nádorů prsu v nejhroženější skupině žen, s předpokladem zlepšení léčebných výsledků. V naší republice se podařilo prosadit odborně velmi dobře připravený program, který je schopen nejen plošného mamografického vyšetření, ale i okamžitého doplnění dalších vyšetřovacích metod, včetně bioptického ověření.

Otázkou, která je vždy diskutována, je to, zda mammární screening přináší ten efekt, který očekáváme, a to jak v rovině časnosti zachytu, tak v rovině dlouhodobých léčebných výsledků.

Vzhledem k tomu, že naše pracoviště operuje ročně několik set patientek s karcinomem prsu, získali jsme empirický dojem, že skutečně dochází ke kýženému posunu v zachytu menších karcinomů prsu. Pokusili jsme se tedy o objektivizaci tohoto dojmu.

Zvolili jsme retrospektivní srovnání dvou relativně blízkých roků, jednoho před zavedením mammárního screeningu a jednoho po zavedení, tak, aby diagnostické a terapeutické možnosti v těchto letech byly srovnatelné.

Jako rok před zavedením screeningu byl zvolen rok 2001, po zavedení pak rok 2004.

V obou letech byly retrospektivně zhodnoceny všechny pacientky s primárními operacemi pro karcinom prsu. Vyloučeny tedy byly operace pro relapsy. Zaměřili jsme se na pTNM klasifikaci, ale i na další srovnatelné faktory, tedy typ tumoru a grade, dále byl sledován typ chirurgického výkonu. V zájmu přehlednosti byly některé hodnoty zjednodušeny, především v hodnocení patologické klasifikace. Výsledky byly následně zpracovány.

Výsledky

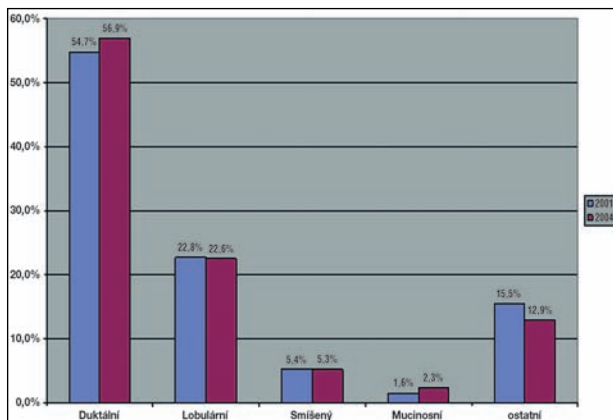
V roce 2001 bylo primárně pro karcinom prsu operováno 316 patientek, v roce 2004 pak 341 patientek.

Rozložení histologických typů nádorů dle očekávání neprokazovalo zásadnějších rozdílů, jakkoliv srovnání v této kategorii je velmi obtížné a vyžadovalo výrazné zjednodušení.

V hodnocení grade lze pozorovat nárůst ve všech stupních, pokles lze pozorovat pouze v neklasifikovaných tumorech. Rozdíly v rozložení grade tedy byly, spíše než skutečnými rozdíly, způsobeny v roce 2004 adresnějším zařazováním, tedy výrazným snížením neklasifikovaných tumorů. Zde se nám, bohužel, nepodařilo prokázat náš empirický dojem, že u velmi malých tumorů převažuje nízký grade a že tedy zvýšení zachytu velmi malých tumorů by se mohlo projevit i v této oblasti.

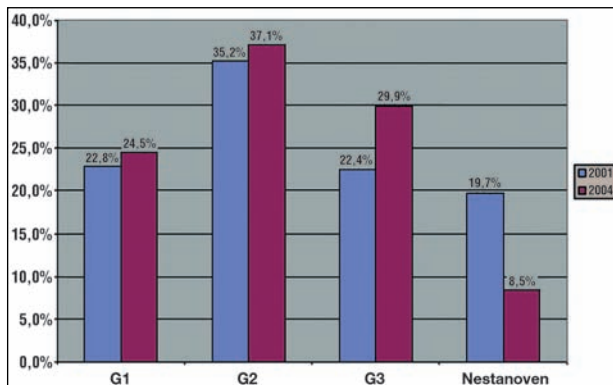
	Duktální	Lobulární	Smíšený	Mucinosní	ostatní
2001	54,7%	22,8%	5,4%	1,6%	15,5%
2004	56,9%	22,6%	5,3%	2,3%	12,9%

Graf 1: Histologické typy nádorů



	G1	G2	G3	Nestanoven
2001	22,8%	35,2%	22,4%	19,7%
2004	24,5%	37,1%	29,9%	8,5%

Graf 2: Grade nádorů

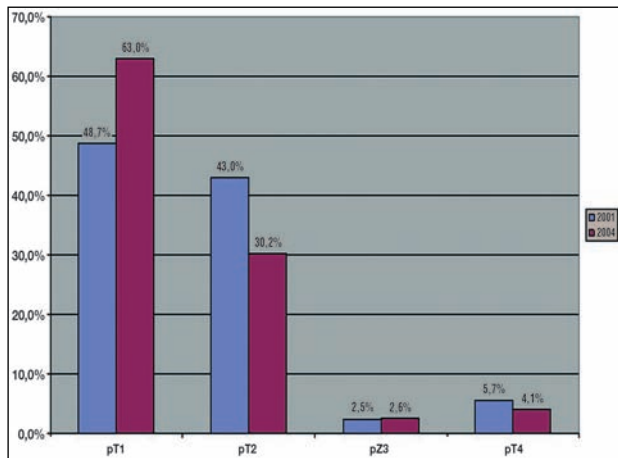


Podstatně rozdílný pohled však přineslo srovnání pT klasifikace, kde bylo možno pozorovat poměrně zásadní vzestup počtu patientek s pT1 klasifikací z 48,7% na 63% a poklesem patientek s klasifikací pT2 z 43% na 30,2%. Jen minimální rozdíly pak byly u patientek s tumory většími.

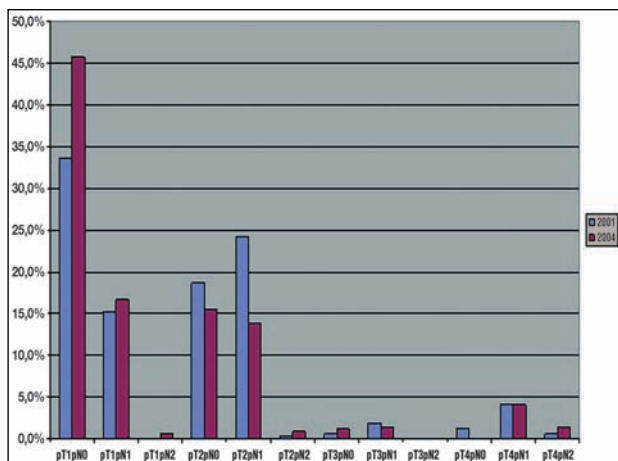
Posun se ještě zvýraznil při srovnání pTpN klasifikace, kde maximální nárůst byl v kategorii pT1pN0 z 33,5% na 45,7% a maximální pokles v kategorii pT2pN1 z 24,1% na 13,8%, podobný obrázek ukazuje i srovnání podle stádií, kde maximální nárůst vidíme ve stádiu I z 33,5% na 45,7%, maximální pokles ve stádiu IIB z 24,7% na 15%.

Rok	2001	2004	2001	2004	2001	2004	2001	2004
pT1	33,5%	45,7%	15,2%	16,7%	0,0%	0,6%	48,7%	63,0%
pT2	18,7%	15,5%	24,1%	13,8%	0,3%	0,9%	43,0%	30,2%
pT3	0,6%	1,2%	1,9%	1,5%	0,0%	0,0%	2,5%	2,6%
pT4	1,3%	0,0%	4,1%	4,1%	0,3%	0,0%	5,7%	4,1%
celkem	54,1%	63%	45,3%	36,1%	0,6%	1,5%	100%	100%

Graf 3: pT klasifikace

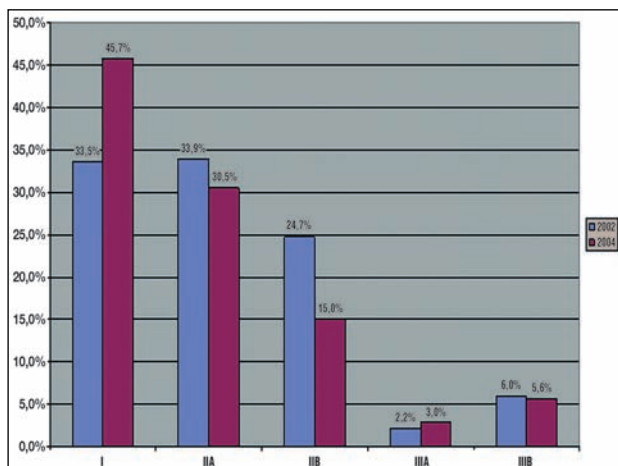


Graf 4: pTpN klasifikace



stádium	2001	2004
I	33,5%	45,7%
IIA	33,9%	30,5%
IIB	24,7%	15,0%
IIIA	2,2%	3,0%
IIIB	6,0%	5,6%

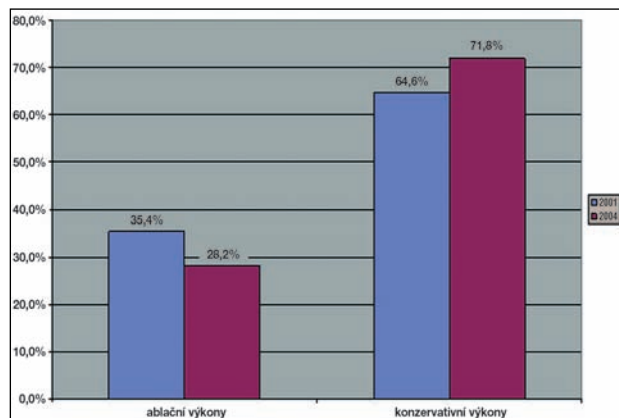
Graf 5: Rozdělení dle stádií



Z pohledu chirurga, ale nakonec i z hlediska komfortu pacientky byly zajímavé i posuny ve spektru operací. Navzdory nepříznivému trendu zvyšování počtu multicentrických nálezů, byl patrný posun ve prospěch konzervativních výkonů z 64,6% na 71,8%. Posun, který lze působení mamárního screeningu přisuzovat jen částečně, ale který má zásadní význam pro pacientky je v zásadním zvýšení podílu sentinelových biopsií na úkor primárních disekcí z 9,5% na 51,6% a i po započítání disekcí pro pozitivní nález v sentinelové uzlině celkové snížení disekcí axilly z 89,9% na 55,7%.

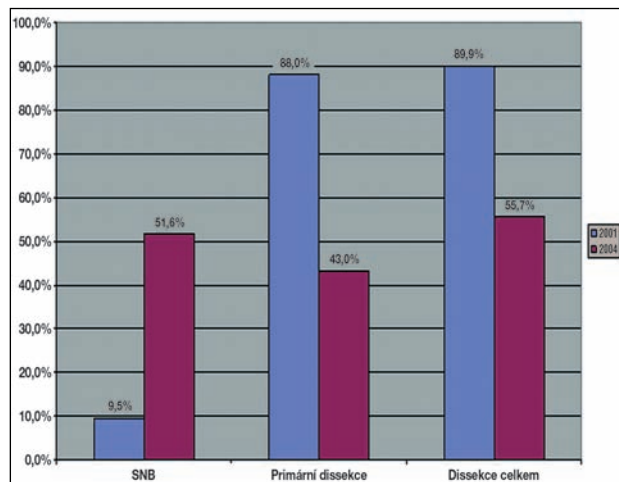
	2001	2004
ablační výkon	112 35,4%	96 28,2%
konzervativní výkon	204 64,6%	245 71,8%
celkem	316	341

Graf 6: Posuny v typech výkonů



	Bez zásahu	Primární disekce	SNB	Disekce pro pos SU	Disekce celkem	Celkem
2001	8 2,5%	278 88,0%	30 9,5%	6 1,9%	284 89,9%	316
2004	11 3,2%	154 43,0%	176 51,6%	36 10,6%	190 55,7%	341

Graf 7: Posuny ve výkonech v axile



Diskuse

Nevýhodou, ale současně i výhodou našeho srovnání může být způsob získání pacientek. Pacientky byly získány „tak jak je život přinesl“, tedy nepodléhaly jakémukoliv výbě-

ru, jednalo se o všechny pacientky, které byly primárně operovány pro karcinom prsu.

I když jiný design studie by pravděpodobně mohl význam mammárního screeningu prokázat výrazněji, domníváme se, že to, co nás musí zajímat nejvíce je celkový výsledek, bez ohledu na způsoby diagnostiky.

Okolností, která naše soubory pochopitelně mohla ovlivnit je existence tzv. skrytého screeningu, který probíhal i v roce 2001, a který ovlivnil i tak poměrně vysoké procento velmi malých a subklinických nálezů, které byly operovány. Z chirurgického hlediska je pro nás příjemným zjištěním snížení počtu ablačních výkonů, i když zůstává nepříjemným faktem, že zlepšování diagnostických technik před i pooperačních vede k častějším multicentrickým nálezům, a tedy jsme k mastektomii nuceni častěji, než bychom si přáli. (6) Otázkou je samozřejmě i to, zda tento trend je záležitostí pouze diagnostickou, nebo i epidemiologickou.

Zvýšení počtu sentinelových biopsií není způsobenou pouze posuny v stagingu nádorů, ale především větší akceptovaností metody a rozšířením indikací k tomuto výkonu. S tím souvisí pochopitelně i relativně vyšší záchyt pozitivních sentinelových uzlin, a tedy i sekundárních dissekci. Navzdory vyššímu počtu sekundárních dissekci však cel-

kově zůstává podstatně vyšší podíl pacientek (44,5% oproti 10,1%), u nichž disekce axilly nebyla nutná.

Srovnávací studie různých přístupů prokazují, že systematický screening signifikantně snižuje velikost primárně diagnostikovaných tumorů a tím i dlouhodobě zlepšuje výsledky terapie karcinomu prsu. (1)

Účinnost mammárního a v jiných zemích spíše pouze mamografického screeningu je obvykle posuzována na rozsáhlých plošných souborech a hodnotí spíše incidenci a mortalitu. K takovému hodnocení je u nás nutno vyčkat ještě řadu let.

Závěr

Naše srovnání ukazuje, že přes některé nejasnosti a kontroverznosti, mammární screening se promítá významně do spektra operovaných pacientek v pozitivním smyslu. Kromě předpokládaného zlepšení celkových léčebných výsledků, jehož zhodnocení však vyžaduje mnoho let sledování, můžeme okamžitě prokázat zmenšení operačního traumatu, jak snížením počtu ablačních výkonů, tak snížením počtu dissekci axilly.

Práce byla podpořena VVZ MZO 00209805

Literatura

1. Borda P, Jonsson H, Nystrom L, Lenner P. Survival from invasive breast cancer among interval cases in the mammography screening programmes of northern Sweden. *Breast*. 2006 Jul 26; [Epub ahead of print]
2. Breast Cancer Screening - IARC Handbooks of Cancer Prevention, IARC Press 2002 European guidelines for quality assurance in mammography screening, Third edition, 2001
3. Christensen LH, Engholm G, Cortes R, Ceberg J, Tange U, Andersson M, Bladstrom A, Mouridsen HT, Moller T, Storm H. Reduced mortality for women with mammography-detected breast cancer in east Denmark and south Sweden. *Eur J Cancer*. 2006 Sep 19; [Epub ahead of print]
4. Kerlikowske K., Grady D., Rubin S.M., Efficacy of screening mammography. A metaanalysis., *JAMA* 1995;273:149-54.

5. Koning H.J. Draisma, G., Fracheboud J., Bruijn A. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res*. 2006; 8(1): 202.
6. Nysröm L., Rutqvist L.E., Wall S., et al., Breast cancer screening with mammography, overview of Swedish randomised trials. *Lancet*, 1993,341:973-8.
7. Shapiro S., Strax P., Venet L., Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971, 215:1777-85.
8. Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Klimeš D., et al., Official results of the national breast cancer screening program in the Czech republic: 2003-2004.
9. Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W., et al., The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J. Epid. Community Health* 1989, 43:107-14.

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

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

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

Časopis „Klinická Onkologie“ přijímá k publikaci originální práce zabývající se klinickou, laboratorní a experimentální onkologií a hematookologií. K publikaci doporučujeme také články přehledné, kasuistiky, zprávy z kongresů, recenze knih a korespondenci. Všechny články by měly být původní a obsahovat jinde nepublikované skutečnosti. Podmíněně lze publikovat poznatky, které jsou v tisku v jiném časopise nebo byly publikovány v nerecenzované formě (například abstrakta) články k publikaci jsou vybírány výkonnou redakční radou jednou měsíčně. Přijímány jsou články v češtině, slovenštině a v angličtině. U všech článků v češtině a slovenštině musí být připojena anglická verze názvu, souhrnu a klíčových slov. Doporučujeme, aby přehledné články byly psány v češtině/slovenštině a původní práce zásadněji významu aby byly v angličtině. Redakce je schopna zajistit překlad názvu a souhrnu do češtiny pro zahraniční autory.

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

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

Každá ilustrace by měla mít název a detailnější popis, nejlépe formou samostatného seznamu nazvaného „Názvy a popisy ilustrací“. Zasílejte-li příspěvek ve formátech Microsoft, důrazně doporučujeme příspěvek také zkonvertovat do formátu PDF a zaslat, jedině tímto způsobem lze zaručit, že všichni recenzenti uvidí příspěvek tak, jak byl zamýšlen. Do tohoto souboru lze zakomponovat i grafy a obrázky, tak jak si jejich umístění představujete při tisku.

Úpravy jednotlivých typů článků

Přehled

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

Původní práce

- * krátký výstižný název práce/přeložený do angličtiny
- * příjmení, zkratka jména autora/ů,
- * úřední název pracoviště autora/ů
- * 2x členěný souhrn v češtině/slovenštině a angličtině o maximálním rozsahu 200 slov v této struktuře:
 - ♦ *Východiska / Backgrounds*
 - ♦ *Typ studie a soubor / Design and Subjects*
 - ♦ *Metody a výsledky / Methods and Results*
 - ♦ *Závěry / Conclusions*
- * klíčová slova, v češtině/slovenštině a v angličtině
- Vlastní text :
 - * Úvod,
 - * Materiál (nebo soubor nemocných) a metody
 - * Výsledky
 - * Diskuse
 - * Závěr
 - * Poděkování spolupracovníkům, poděkování sponzorům, nebo uvedení výzkumného projektu
 - * Literatura
 - * Tabulky a grafy

Kasuistika a dopisy redakci

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

Zprávy ze sjezdů, ze studijních pobytů, informace, diskuse

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

Na konci každého typu článku uvede první autor plné jméno s tituly, přesnou adresu nejlépe včetně funkčního e-mailu autora, na kterého je směrována korespondence

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

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

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

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

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

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

Autoři před konečným tiskem obdrží obsah stránek s korekturu tiskových chyb podle ČSN 88 0410.

Nejsou již povoleny zásadní změny obsahu. Korektura musí být vrácena redakci do 5 dnů od obdržení. Pokud není korektura do stanovené doby vrácena, vydavatel má právo jej vydat v původní podobě beze změn. Hlavní autor má právo na pět autorských výtisků, další výtisky je možno objednat. Je-li rukopis přijat k tisku, stává se výhradním majetkem časopisu, každý rukopis musí být opatřen formulářem předání autorských práv. Případné opravy budou zveřejněny v nejbližším následujícím čísle. Nesouhlasné názory k jednotlivým článkům budou publikovány v nejbližším čísle a je nutno je adresovat redakci časopisu.

Rukopisy, vyhovující uvedeným požadavkům, zasílejte na emailovou adresu:

Písemný styk - v případě nemožnosti vyřízení emailem:
redakce@mou.cz

vukfait@centrum.cz

Redakce časopisu „Klinická onkologie“
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7
656 53 Brno
Česká republika

„Klinická onkologie“ (The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies) is journal published six times focusing on all aspects of oncology.

The publisher of the journal is Purkyne's Czech Medical Society. The journal (ISSN 0862-495 X) is indexed in Excerpta Medica and is available online as a part of the html pages of the Czech and Slovak Oncological Societies

Journal instructions are based on recommendation of instruction for authors in biological and medical journals and ČSN ISO 690 from the year 1996. Articles for publication in journal are selected with editor board one times monthly. Non-accepted manuscripts are returned to the authors.

Articles for publication in journal are selected with editor board one times monthly. Editor Review Board policy required two positive external peer-review reports before decision of article acceptance. If judgments are generally controversial (one positive and one negative), additional one peer-review process is required before paper is accepted or rejected.

„Klinická onkologie“ invites papers on original research in clinical, laboratory and experimental oncology and haemato-oncology. The editors also encourage the submission of review articles, case reports, reports of meetings and book reviews and correspondence. All papers should include new data that have not been published elsewhere. The editors will also consider the publication of manuscripts containing data already in press elsewhere or published previously in unreviewed format (abstracts, etc.).

All submitted manuscripts must be accompanied by a statement signed by main author that the article is original. The publication of a manuscript will be considered on the understanding that all named authors have agreed to its submission and that if accepted it will not be later published in the same or similar form in any language without the consent of the publishers.

Articles in Czech, Slovak and English languages are accepted for publication. All manuscripts written in Czech or Slovak language require an additional version of the corresponding Title, Abstract and Key Words in English. There is highly recommended that review articles should be written in Czech or Slovak languages and original articles of important news should be written in English. Editors are responsible for translation of name and article summary to Czech language for English writing authors if required.

A Copyright Assignment Form must accompany every accepted paper. All authors are expected to disclose in a cover letter any commercial affiliations, stock or equity interests and patent-licensing arrangements that could be considered to pose a conflict of interest regarding the submitted article. If appropriate, general statements in the acknowledgements regarding such disclosures may be recommended by the editors. All experimental works published in journal must fulfill general ethical guidelines. Patients signed informed consent must be mentioned in part „Patients and methods“ as well as ethical committee permission.

A manuscript should be sent in electronically form to the email address of the board. Receiving of the manuscript will be confirmed by email. If this confirmation does not come in 3-4 days, a technical problem is probable and resending of the manuscript should fix it.

We accept the RTF and MS Word formats (text and tables). Do not use Excel format for tables.

Graphs, figures and photographs must be in professional level. Authors are encouraged to publish color photographs.

Graphics must be send as an individual file with resolution 200x400 pixel (all usual bitmap files and pdf files are possible, we recommend jpg files with low compression or pdf files). Please, do not send pictures, charts and tables in the MS PowerPoint format.

Each illustration should have a title and a detailed legend, as appropriate, listed consecutively in a separate list titled „Titles and legends to Figures“.

If you do send the manuscript in the Microsoft formats, we highly recommend converting it in a separate PDF file. This is the only way to ensure, that reviewers will see the manuscripts in the same form, as it was written. This file can be filled in with all graphics.

Type of communications published in klinická onkologie

Review

Title page should contain the title (ALSO IN ENGLISH), authors' names (Novak J.), name of institution where work was done, telephone number (also e-mail address, if available) of the author to whom communications should be directed. Separate page should contain an abstract of no more than 200 words without structure and keywords in Czech or Slovak and English.

In the end of the text of review is chapter literature.

Original articles

* Title page (same as above; excluding acknowledgements)

* Summary (no more than 200 words; 2x in Czech or Slovak and English) with structure:

- Backgrounds
- Design and Subjects
- Methods and Results
- Conclusions

* Keywords in Czech or Slovak and English

TEXT

* Introduction

* Materials (or Patients) and methods

* Results

* Discussion

* Conclusion

* Acknowledgements

* References

* Tables and Figures

Case Reports and Letters to Editor

The editor will consider for publication Case Reports not previously reported in the literature as well as Letters to Editor. They should not exceed five (three for Letters) printed pages in length; the Summary (facultative for Letters only) should not exceed 100 words. The number of references should not exceed ten.

Correspondence is encouraged. They may deal with material in published papers or they may raise new issues.

Meeting Reports, Debates round table

Title page should contain the title (ALSO IN ENGLISH), authors' names (Novak J.), name of institution of authors, telephone number (also e-mail address, if available) of the author to whom communications should be directed. Summary and literature are facultative only. A short abstract is optional part of the important reports.

In the end of the manuscript will be whole name of the first author including titles followed with exact address and e-mail address of the author to whom communications should be directed.

Standard abbreviations should be used at minimum. Authors are not obliged to omit the definitions. Non-standard abbreviations should be defined in full at their first usage in the text, in the conventional manner. The use of abbreviations is not allowed in the summary.

References: papers only closely related to the author's work should be cited. Exhaustive lists should be avoided. References should follow the Vancouver format and abbreviations for titles of medical periodicals should conform to those used in the latest edition of Index Medicus. In the text they should appear as numbers starting at 1. At the end of the paper they should be listed (double-spaced) in numerical order corresponding to the order of citation in the text. All authors should be quoted for papers with up to four authors; for papers with more than four authors, the first three only should be quoted followed by et al. The first and last page numbers for each reference should be provided. Papers in press and/or papers submitted for publication may be included in the list of references.

The editorial board recommends quoting Czech and Slovak papers, dealing the problematic.

Authors must obtain writing permission to reproduce all maps, diagrams, figures and photographs.

Contributors are provided with page proofs to read for typesetting errors according to ČSN 88 0410. No important changes in data are allowed. Proofs must be returned to the Publisher within 5 days of receipt. If proofs are not returned within this time period, the Editor will have the right to publish any article without the alterations. Five free off prints are supplied to the principal author. Additional off prints may be ordered.

If and when a manuscript is accepted for publication it will become the sole property of the Journal. A Copyright Assignment Form must accompany every accepted paper. It is required that any errata must be noted and corrected as soon as possible, optimally in the next issue. Any dissenting opinion concerning published papers will be published in the next issue and should be addressed to the Editorial Board.

Manuscripts and other editorial correspondence should be sent to the email address of the Editorial Board.

Mail address (for cases, not eligible for email):

redakce@mou.cz

vukfait@centrum.cz

The Office of the Editorial Board

„Klinická onkologie“

Masaryk Memorial Cancer Institute

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

Czech Republic

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 21. 11. 2006 V BRNĚ.

Přítomni: Vorlíček: Abrahámová, Stáhalová, Příbylová, Cwiertka, Fínek, Jelínková, Aschermannová, Eckschlager.
Omluveni: Konopásek, Petera, Rob, Stankušová, Petrželka.

Schůze se konala v Ústavu biostatistiky a analýz v Brně. Ředitel Ústavu a hostitel doc. Dušek přivítal zúčastněné.

1. Prof. Vorlíček zahájil schůzi kontrolou zápisu z posledního setkání a nebyly shledány žádné nesplněné úkoly.
2. Prof. Vorlíček oznámil, že se chce ucházet o funkci předsedy ČOS v příštím volebním období. Požádal o tajné hlasování, zda členové výboru souhlasí s jeho rozhodnutím a jeho podporou. Schváleno všemi hlasy.
3. Doc. Dušek informoval o aktivitách SVOD. V těchto aktivitách, zejména zpočátku, velice vycházel vstříc Český statistický úřad. Členové výboru vyslovili souhlas k tomu, aby doc. Dušek zkoncipoval a spolu s předsedou ČOS prof. Vorlíčkem zaslal tomuto úřadu jménem ČOS děkovaný dopis.

Projekt SVOD byl zpočátku podporován MZ, po nástupu MUDr. Ratha do funkce ministra zdravotnictví byla podpora zastavena, ale projekt byl ústavem přesto udržen při životě a dále se rozvíjel.

Doc. Dušek dále podrobně informoval o stavu projektu SVOD o dostupnosti jeho dat, o podmínkách, za jakých je možno žádat o lokální licenci.

Databáze dostupná jednotlivým onkologům neobsahuje identifikátory nemocnic, ale je možné regionální třídění. Licence bude vždy poskytována na základě žádosti o odbornou analýzu.

Data nebudou nikdy veřejně uvolněna pro jakékoli srovnání nemocnic a center.

Je připraven metodický postup a pilotní analýza definující referenční standardy relativního 5letého přežití. Tato data budou zpřístupněna jako celorepublikový odhad. Bude možné srovnání regionu proti regionu, srovnání regionu či zdravotnického zařízení proti republikovému referenčnímu standardu. Vznikne zvláštní modul SW SVOD specializovaný na srovnávací analýzy. Vzhledem k uvedeným srovnávacím analýzám je třeba, aby výbor vždy posoudil dostupnost kódů v systému SVOD. Dále je třeba jménem výboru žádat o poskytnutí klíče ke kódům nemocnic pro analytický tým, který se o zpravodajství stará za podmínek, že kódy nebudou nikdy zveřejněny. Analýza bude provedena jen pro vedoucí KOC, a tím nastane rozumná situace, kdy analýza bude poskytnuta pouze pracovištím, kde je možné skutečnou analýzu provést. Kódy jsou zcela důvěrné a je zajištěno opatření proti jejich zneužití.

Prof. Abrahámová požádá ředitelku ÚZIS paní Mgr. Mazánkovou o zahájení jednání o podmínkách poskytování kódů.

Žádosti o licence se budou projednávat a schvalovat na výboru ČOS.

Doc. Dušek dále informoval, že začala spolupráce se slovenským NOR, který bude rovněž inkorporován do projektu SVOD.

Doc. Dušek dále výbor informoval o jednání s představiteli VZP, kteří navrhuji spolupráci na analýze dat NOR v propojení s daty VZP. Cílem by měl být výstup napomáhající ocenění onkologické péče při respektování klinických stádií a rizikových faktorů. Výbor tento záměr neodmítl, ale konstatoval, že jeho realizaci musí předcházet upřesnění záměru, výstupů i jednotlivých kroků. K tomu bude nutné dále jednat. Odborná spolupráce tohoto typu má ovšem pro ČOS smysl pouze tehdy, dojde-li ke smluvnímu uznání existence KOC.

Obsah zajímavé a velice přínosné přednášky doc. Duška je nedílnou součástí tohoto zápisu ve formě přílohy Doc. Fínek upozornil na nelogická a postupně lege artis odporující Indikační omezení u některých léků (Zoladex) uvedených v Číselníku VZP a doporučil navázat kontakt s vedením VZP pro přiblížení Indikačních omezení k Doporučeným postupům cytostatické léčby ČOS.

4. Výtěžek z Běhu Terryho Foxe činí 1 330 000 Kč. O grant požádaly dvě výzkumné skupiny, a to Mendlova zemědělská a lesnická Univerzita v Brně, Zemědělská 1 (doc.ing. René Kizek, Ph.D.) na „Studium hladiny thiolových sloučenin ve vztahu k oxidačnímu stresu a nádorovým onemocněním“ a skupina z Centra buněčné imunoterapie, ILBIT LF MU, Kamenice 3 v Brně (doc. MUDr. Jaroslav Michálek, Ph.D.) na „Využití tumor infiltrujících lymfocytů u pacientů s metastazujícím melanomem“. Bylo rozhodnuto o rozdělení výtěžku pro oba projekty rovným dílem tj. 665 tis. Kč.

5. Výbor ČOS konstatuje, že dosud nedošlo ke smlouvám mezi pojišťovnami a jednotlivými centry. Je třeba, aby vstřícný krok vzešel od pojišťoven právě ve smyslu navázání smluv. Výbor ČOS vykonal spoustu poctivé práce na racionalizaci onkologické péče, bohužel bez jakékoliv odezvy. Výbor nadále jednoznačně stojí za ustavenými KOC/KOS s garancí České onkologické společnosti a kategoricky žádá uznání této koncepce jednotlivými pojišťovnami s nastavením individuálního platebního režimu.

Používání názvu KOC/KOS bez garance ČOS není akceptabilní.

6. Prim. MUDr. Lenka Foretová přednesla prohlášení České genetické společnosti, která chce ustavit pracovní skupinu (genetickou sekci ČOS) zaměřenou na genetické testování onkologických pacientů. O členství projevili zájem MUDr. Hajdich, MUDr. Novotný, doc. Eckschlager, MUDr. Křepelová, MUDr. Petráková, MUDr. Zimovjanová. Bude naplánována první pracovní schůzka. Výstupem budou doporučení pro postupy u možných geneticky podmíněných stavů, které by mohly vést k rozvoji zhoubného nádoru.

7. Prim. MUDr. Aschermannová se zúčastnila schůze ČLS JEP. Z revizní komise zaznělo upozornění, že pravidla pro vytvoření sekcí v rámci jednotlivých odborných společností je třeba dodržovat, aby nedocházelo vlivem mylného postupu k zakládání nových společností. Bylo konstatováno, že naše zápisy jsou v souladu se stanovami. Byla přednesena zpráva o činnosti revizní komise.

ČLS JEP zaujme stanovisko k nově připravovanému zákoníku práce s ohledem na pohotovostní služby.

8. Na základě jednání odborné společnosti a zástupců angažovaných farmaceutických společností byl inicio-

ván další z řady klinických registrů zaměřených na sledování nákladné farmakoterapie. Předseda ČOS prof. Vorlíček navrhl převést tuto aktivitu pod garanci již velmi dobře fungujícího onkofóra (sledování Herceptinu, Avastinu) - jako odborný garant byl navržen prof. Vyzula, který tuto úlohu přijal. Projekt je nyní ve fázi oponentury pilotních návrhu CRF, následně bude svolána rada odborných garantů a budou oficiálně oslovena všechna pracoviště s žádostí o zapojení do této aktivity.

9. Výbor ČOS plně podporuje dopis pediatricko-onkologické sekce zasláné náměstkovi ministra zdravotnictví MUDr. J. Štrofovi týkající se financování dětské onkologie. Při ročním výskytu cca 400 dětských nádorů ročně by nemělo jít o zásadní problém.
10. Prezentován dopis MUDr. Skovajšové a doc. Daneše, kterým se žádá zvláštní garance mamografického programu. Výbor toto bere na vědomí, vyslovuje se v tom smyslu, že není třeba zvláštní garance, neboť podpora mamografického skriningu je součástí NOP, který je garantován ČOS.
11. Kontaktní osobou za ČOS pro andrologickou sekci ČUS je jmenována prof. Abrahámová.
12. Výbor ČOS bere na vědomí dopis zástupců urologické společnosti adresovaný Ministerstvu zdravotnictví, který se týká Vyhlášky č.6/2006.
13. Výbor ČOS se usnesl udělit cenu Výboru ČOS publikaci „Onkologie pro sestry“ (Grada, Praha 2006) autorů: J. Vorlíček, J. Abrahámová, H. Vorlíčková.
14. Výbor ČOS vzal na vědomí dopis prim. MUDr. Křižana, týkající se určitých výkonnostních kódů. Nasmlouvání těchto kódů je předmětem bilaterální smlouvy ZZ a územního pracoviště pojišťovny.
15. Prof. Abrahámová informovala o dopise ing. Slámy ředitele FN Bulovka, který jí byl zaslán jako předsedkyni Rady NOR. Ing. Sláma žádá znovuzřízení pobočky NOR v nemocnici Na Bulovce, a to pro Prahu 7, 8, a 9 od 1.1.2007. Hlásí se tak k nové koncepci elektronické hlášenky. Výbor shledává požadavek jako legitimní a chválný a plně doporučuje ke kladnému vyřízení.
16. Výbor společnosti schválil vstup nových členů: Jůnová (Plzeň), Zubíková (Ostrava), Votavová (Plzeň), Horažďovský (České Budějovice), Netíková (Praha), Chaudhary (Nový Jičín), Halámková (Brno), Neumannová (Chomutov), Kezníkl (Chomutov), Kreisslová (Chomutov).
17. Uděleny garance těmto aktivitám: Hradecké dny, 16.-17.2.07, Kolorektální karcinom, Liberec 13.-14.9.07, Jihočeské onkologické dny v Českém Krumlově, 11.-13.10.07.
18. Vyslovena podpora protikuřácké bilbordové akce s názvem „Nemáme vzdělání, ale nekouříme“, kde na fotografiích vystupují psi miláčky řady onkologů. Akce měla velký úspěch. Výbor žádá inkorporaci loga ČOS a po splnění této podmínky bude schválena finanční podpora 50 000 Kč.
19. Konference Farmakoekonomika v onkologii se bude konat v Praze v Lékařském domě dne 25.1.07. Ještě je možné přihlásit vlastní sdělení.
20. Výbor vzal na vědomí dopis Ligy proti rakovině a Usnesení sněmu dobrovolných organizací.

Příští schůze ČOS bude 19.12.06 ve VFN v Praze.

Zapsala: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

V Praze dne 21.11.2006

PŘÍLOHA ZÁPISU JEDNÁNÍ VÝBORU ČOS ZE DNE 21. 11. 2006 INFORMAČNÍ PROJEKTY NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO PROGRAMU - ZPRÁVA O STAVU ŘEŠENÍ

Zprávu podal:

INSTITUT BIOSTATISTIKY A ANALÝZ

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D. /

A. Stav vývoje projektu SVOD - analytický informační systém pro populační data

◆ Projekt SVOD doplnil a zpracoval nová data NOR, za rok 2003 ()

-> Výbor ČOS vzal na vědomí

◆ Populačním analýzám pro potřeby české onkologie vyšel maximálně vstříc Český statistický úřad, a to poskytnutím podrobných demografických dat ČR a dat z databáze zemřelých

-> Výbor ČOS vyslovil poděkování, na ČSÚ bude zaslán děkovní dopis

◆ Projekt SVOD zahajuje novou etapu ve formě poskytování regionálních zpravodajství (realizováno formou na míru udělaných zpráv pro KOC a regiony, zprávy budou sumarizovat veškerá dostupná populační data). O distribuci nebo prezentaci těchto zpráv budou rozhodovat vedoucí KOC. Komunikace s regiony probíhá postupně, nejpozději v lednu 2007 budou tyto zprávy ve verzi jedna předány všem KOC.

-> Výbor ČOS vzal na vědomí

◆ Projekt SVOD přezveze slovenská populační data o epidemiologii nádorů a na jaře 2007 je plánován start slovenského portálu SVOD. Tento projekt bude schvalován a garantován výhradně slovenskou stranou (správci dat, Ministerstvo zdravotnictví, slovenská odborná společnost), nicméně výrazně posílí informační hodnotu obou registrů.

-> Výbor ČOS vzal na vědomí

◆ **Dostupnost kódů identifikujících zdravotnické zařízení v systému SVOD:** současné řešení není funkční (žádosti z center na ÚZIS), vede k chaosu a nejasnostem při práci s daty. Bylo navrženo požádat ÚZIS jako správce dat o jednorázový a validovaný export kódů zdravotnických zařízení v databázi NOR. Tento export nebude nikdy zveřejněn a bude poskytnut pouze analytickému týmu SVOD pod smluvními zárukami, které zaručí korektní práci s kódy:

- nedojde k vzájemnému srovnávání dat zdravotnických zařízení na jakékoli úrovni

- kódy budou vždy poskytovány jen vedoucím KOC a zdravotnických zařízení na jejich žádost, zároveň pro ně ale bude takto zpřístupněno i srovnání s celorepublikovými daty

- v konečném důsledku se usnadní přístup onkologů k těmto údajům, aniž by byla narušena již odsouhlasená pravidla

-> Výbor ČOS schválil tento záměr a předseda výboru bude tuto situaci řešit

◆ Dostupnost systému SVOD pro odbornou a laickou veřejnost:

/zpráva podána z důvodu dosud ne zcela jasné komunikace s uživateli, Výbor ČOS schválil/

1. Web portál SVOD je volně dostupný na adrese . Zde je možno získat přehled o všech epidemiologických charakteristikách všech maligních diagnóz v ČR za období 1997 až 2003, detailní diagnostickou charakteristiku nově hlášených zhoub-

ných nádorů, stratifikaci epidemiologických dat dle regionů ČR a dle základních charakteristik pacienta a nemoci.

- Uživatel může diskutovat s odbornými správci portálu, může zadávat i autorské návrhy na vylepšení výstupů nebo navrhnout výstupy nové. Systém je z tohoto pohledu zcela otevřený.
- Web portál bude dále aktualizován tak, jak budou k dispozici nová populační data.

2. Lokální analytický systém SVOD obsahuje v epidemiologické části stejné analýzy a nástroje jako web portál SVOD, přidanou hodnotou zde tedy je možnost pracovat i s klinickými záznamy NOR. Lokální instalace SVOD nemá smysl, pokud je zaměřena pouze na analýzu epidemiologických dat - tato jsou plně dostupná na portálu. Lokální software není volně distribuován a je k dispozici pouze odborné veřejnosti:

- Uživatel musí požádat o poskytnutí akademické licence k užívání software SVOD. Žádost je možné směřovat buď na adresu hlavního koordinátora projektu () nebo se přihlásit přes webovou stránku (sekce „software SVOD“). Žádost musí obsahovat stručné zdůvodnění jaká data a k jakému účelu budou analyzována.
- Po podpisu licenční smlouvy s Masarykovou univerzitou, kde se uživatel zaváže k respektování autorských práv a odsouhlasí předepsaný režim práce s daty, bude uživateli připravena kopie SW SVOD i s požadovaným exportem části anonymizované databáze NOR. Seznam licenčních smluv i se zdůvodněním jejich poskytnutí schvaluje odborná rada projektu SVOD, ve které je zapojeno více než 20 předních onkologů a odborníků na populační analýzy. Doba trvání licenční smlouvy může být upravena podle konkrétních požadavků a projektů. Takto se SW SVOD stává dostupným i pro výzkumné projekty.
- Licence na užívání SW a rovněž i požadovaná data a výstupy jsou poskytovány zdarma, uživatel hradí pouze běžný manipulační poplatek Masarykově univerzitě.
- Touto formou mohou být zpřístupněna jakákoli data NOR kromě:

- osobních údajů pacientů (nejsou v systému SVOD zahrnuty)
- data a kódy identifikující zdravotnická zařízení ČR - není tedy zpřístupněna srovnávací analýza konkrétních zdravotnických zařízení;
- data o přežití pacientů ve vazbě na konkrétní zdravotnická zařízení

3. Zpravodajství systému SVOD je vyvíjeno především pro vedoucí a odborné garanty komplexních onkologických center ČR. Podle jejich rozhodnutí budou vybrané kapitoly zveřejněny na portálu. Uživatelé systému SVOD mohou nicméně podávat podněty a požadavky ke zpracování určitých populačních výstupů:

- Specifikovaný podnět nebo námět na jednání lze podat buď přímo na adresu hlavního koordinátora projektu () nebo přes webový portál SVOD ()
- Přednost ve zpracování dat mají požadavky komplexních onkologických center a obecně požadavky členů České onkologické společnosti JEP. V případě kumulace velkého množství požadavků rozhoduje o pořadí a prioritách hlavní koordinátor projektu po poradě s odbornou radou projektu SVOD.
- Touto formou lze požadovat i zpracování populačních dat o celkovém přežití pacientů, vždy však pouze pro danou jednotku (region, zdravotnické zařízení) ve srovnání s populační referencí. Vzájemná srovnání konkrétních zdravotnických zařízení nejsou možná.

- Zvláštní pozornost je věnována analýzám požadovaným vedením zdravotnických zařízení a odbornými zdravotnickými pracovníky státní správy (krajské úřady, ministerstvo, apod.)

B. Vývoj komunikačního a prezentačního portálu NOP On-line

◆ Byla podána zpráva o vývoji této platformy, na portálu jsou již uvedeny standardizované prezentace všech KOC a několik KOC i vytváří své regionální detailní prezentace. Zveřejnění portálu ale brzdí pomalu probíhající autorizace údajů ze strany některých KOC.

-> Výbor ČOS vzal na vědomí a žádá KOC, která dosud neautorizovala své prezentace, aby tak proběhlo do konce roku 2006, od ledna 2007 by portál měl být komunikován v médiích.

- prezentace a údaje na portálu bude možné dále doplňovat, aktualizovat a rozvíjet, portál má zajištěnou odbornou správu

C. Vývoj standardu pro elektronickou dokumentaci onkologického pacienta

◆ Parametrický standard pro elektronickou dokumentaci pacienta byl vyvíjen na základě oficiální podpory Ministerstva zdravotnictví v letech 2002 - 2003 (Národní program kvality léčebné péče) a s podporou vnitřních projektů Lékařské fakulty MU v Brně. Parametrické standardy byly publikovány v supplementu Klinické onkologie vydaném v roce 2004. Spoluautory standardu je řada významných onkologů ČR. Tento standard je tedy neprodejný, volně dostupný a lze s ním pracovat jako s jakýmkoli již zveřejněným autorským dílem.

◆ Jedinou cestou jak standardizovanou parametrickou dokumentaci implementovat v provozu nemocnic je zařadit včlenění do nemocničních informačních systémů a jejich modulů. Z tohoto důvodu je parametrický návrh volně dostupný i dodavatelům NIS a tito mohou takový vývoj volně realizovat. K této spolupráci se dosud přihlásila pouze společnost STAPRO.

◆ Vlastní implementace je vždy věcí dohody mezi dodavatelem NIS a danou nemocnicí, do těchto vztahů autoři dokumentace již nijak nevstupují a vstupovat ani nemohou

-> Výbor ČOS vzal na vědomí, dosavadní vývoj v této věci schválen

◆ Pro týmy, které chtějí nad elektronickou dokumentací realizovat vlastní vývoj nebo projekty, ale nemají (dosud) adekvátní podporu v NIS, byla vyvinuta verze dostupná formou anonymizovaného registru on-line. Demo této verze je dostupné na adrese portálu (login: HTA; heslo: HTATEST). Výzkumné projekty realizované nad touto platformou ovšem nemohou nahradit zadávání parametrických dat přímo v provozu nemocnic.

◆ KOC i jednotlivé výzkumné týmy se mohou přihlásit k iniciaci výzkumných projektů / registrů startujících nad elektronickou dokumentací pacienta na adrese koordinátora projektu

◆ Pro takto iniciované projekty je na portálu NOP On-line připravováno spuštění samostatné sekce prezentující významné registrační a výzkumné projekty NOP - o vývoji této platformy bude Česká onkologická společnost informována ke konci roku 2006.

-> Výbor ČOS vzal na vědomí, dosavadní postup a plánovaný vývoj schválen.

ZÁPIS ZE SCHŮZE VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP KONANÉ DNE 19. 12. 2006 VE FAUSTOVĚ DOMĚ VFN, KARLOVO NÁMĚSTÍ, PRAHA 2

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Stáhalová, Petruželka, Jelínková, Příbylová, Cwierka, Konopásek, Petera, Rob, Eckschlager

Omluveni: Vyzula, Stankušová, Finek

Hostitelské pracoviště: Onkologická klinika 1. LF UK

1. Předvánoční schůzi zahájil předseda ČOS prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc. a uvítal hosty prof. MUDr. Zimu, DrSc. - děkana 1. LF a MUDr. Břízu - ředitele VFN. Oba hosté ujistili přítomné svou podporou České onkologické společnosti ČLS JEP i Onkologického programu. Onkologie je nosným programem jak 1. LF UK, tak VFN.
2. Následoval koncert studentů pražské konzervatoře.
3. Dále následovala kontrola zápisu z minulé schůze. Konstatováno, že veškeré úkoly byly splněny.
4. Dr. Foretová, která se ujala organizování genetické sekce, dosáhla přihlášení značného počtu členů. První schůze byla v Olomouci a zápis bude zveřejněn na portálu Linkos. Jednalo se o způsobu a možnostech hrazení preventivního genetického testování rizikových osob.
5. Prof. Vorlíček informoval o schůzi na MZ týkající se financování dětské onkologie. Podle platných předpisů nesmí být podáván žádný lék „off label“, tj. mimo indikace uvedené v SPC. To by však byl konec dětské onkologie. Ministr zdravotnictví podepíše výjimku platnou pouze pro dětskou onkologii.
6. Hostem výboru byl doc. Klozar z Kliniky neurochirurgie nemocnice ve Střešovicích, který přišel pozvat onkology na Kuncův memoriál. Toto sympozium s celostátní působností je obdobou Staškova dne v neurochirurgii. Letos bude celý memoriál věnován neuroonkologické problematice. Bude se konat ve dnech 15. - 16.3.2007.
7. Dalším hostem výboru byla Dr. Nováková, která se stará o stránky Linkos. Její prezentace se týkala činnosti těchto elektronických stránek. Písemná forma prezentace je součástí tohoto zápisu. Návštěvnost stránek se mnohonásobila jak v odborné, tak i laické veřejnosti. Linkos se dále rozvíjí a rozšiřuje, což přítomní kvitovali s velkým uspokojením.
8. Prezentace doc. Roba se týkala skríningu karcinomu čípku děložního, zejména možnosti vakcinace proti HPV viru. Je třeba dále pracovat na skríningu tak, aby byl efektivní stejně jako ve vyspělých státech. Výsledek očkování může být patrný až za 20 let. I po zavedení vakcinace musí pokračovat skrínung podle vědeckých kautel. Po vyslechnutí přednášky a po živé diskuzi členové výboru hlasovali, buď pro variantu A nebo B.

Variant A:

Výbor podporuje plošnou vakcinaci dívek ve věkové skupině 11 až 13 let, a to třemi dávkami vakcíny. Finanční náročnost (50 000 dívek v jednom ročníku při centrálním nákupu cca 300 miliónů korun) pro jeden ročník je dlouhodobou investicí ve veřejném zájmu. Tato vakcinace by měla být hrazena z veřejných prostředků a měla by být zařazena do očkovacího schématu pediatrii. Plošné očkování by mělo být zcela v jejich kompetenci a odpovědnosti. Jiná než plošná vakcinace dívek před zahájením

pohlavního života nebude mít z onkologického hlediska výraznější dlouhodobější efekt.

Variant B:

Výbor nepodporuje plošnou vakcinaci dívek ve věkové skupině 11 až 13 let. Výbor onkologické společnosti doporučuje vyčkat zkušeností z ostatních zemí o efektivitě vakcinace a pouze doporučuje provádění vakcinace na základě dobrovolného rozhodnutí každého jedince, případně za spoluúčasti zdravotních pojišťoven dle jejich možností. Prostředky z veřejných zdrojů je toho času možno efektivněji využít v jiném segmentu zdravotnického systému.

Pro variantu A hlasovalo 10 členů z 12 přítomných. Pro variantu B hlasovali 2 členové. Výbor tedy podporuje většinovým stanoviskem variantu A.

I po zavedení vakcinace musí dále pokračovat skrínung u žen očkovaných dle doporučených zásad. Zároveň onkologická společnost považuje za nezbytné realizovat efektivní, organizovaný a auditovaný skrínung cervikálního karcinomu, pro populaci ve věku 25 až 65 let dle současných znalostí.

9. Prim. MUDr. Aschermannová informovala o výběrových řízeních na zdravotnická zařízení Středočeského a Zlínského kraje, kterých se zúčastnila spolu s Dr. Konopáskem za výbor ČOS. Členové výboru vzali informace na vědomí.
10. Česká společnost analytické cytologie žádá ústy prof. Eckschlagera o převzetí záštity nad svým sympoziem, které se bude konat 23. - 26.6.2007. Členové výboru vyslovili souhlas.
11. Konalo se jednání na Ministerstvu práce a sociálních věcí o změně pracovní schopnosti. Vyhláška se bude revidovat a bude se pracovat na revizi tohoto systému. Výbor zaujme stanovisko na svém lednovém zasedání.
12. Prof. Abrahámová informovala o plánované schůzce ÚZIS s doc. Duškem a předsedkyní Rady NOR, která se bude konat v první polovině ledna. Obsahem jednání budou možnosti dalšího využití dat NOR. Ředitelka ÚZIS Mgr. Mazánková prokázala velkou vstřícnost.
13. Revizní komise byla požádána o sestavení volební komise pro nadcházející volby nového výboru ČOS. Volby se uskuteční v květnu 2007.
14. Výbor byl dotazován, zda kdysi v minulosti došlo k domluvě o vykazování výkonů zpracování a uskladnění spermií u onkologických nemocných. Odpověď je záporná. Tato otázka nebyla nikdy předmětem jednání výboru ČOS.
15. Do ČOS byli přijati tito členové: Radová (Olomouc), Wiecek (Olomouc), Berkovcová (Olomouc), Podolono- vičová (Olomouc), Dziechciabková (Olomouc), Hostaš- ková (Olomouc), Kratochvílová (Olomouc), Čabiňaková (Praha), Louthan (Praha), Vrána (Praha), Kotačková (Kladno)
16. Příští schůze ČOS se bude konat 23.1.2007 v Brně - KOC FN Brno v 10,00 hod.

Další schůze budou:

20. 2. 2007 v Praze v Motole

3. 4. 2007 v Brně - MOÚ

15. 5. 2007 v Praze na Bulovce

První povolební schůze bude 19.6. 2007 v Brně v novém kampusu ILBIT MU.

*Zapsala: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
V Praze dne 19.12.2007*

Prof. MUDr. Jiří Zámečník, CSc., osmdesátníkem

Profesor Jiří Zámečník se narodil 4. 2. 1927 v Bratislavě v rodině ředitele Zemské banky. Od roku 1939 žije v Praze. Je ženatý a má syna Ing. Jiřího a dceru MUDr. Renatu a 4 vnoučata.

V posledním roce II. Světové války byl totálně nasazen u Luftschutzu a v květnu 1945 se účastnil aktivně se zbraní Pražského povstání. Za války pracoval v ROJ (Rev. odd. Junáka).

Maturoval s vyznamenáním v roce 1946 na reálném gymnáziu v Praze a následně složil - jak jinak než s vyznamenáním - maturitu jako radiologický technik. Byl pronásledován komunistickým režimem za svou angažovanost ve skautingu a strávil po zatčení v r. 1949 osm měsíců v koncentračním táboře na dole Anna v Rynholci. Po propuštění pracoval jako horník- brigádník. Následně byl přijat na LFH UK kde promoval v r. 1955 s červeným diplomem.

Když mu byla na třetí pokus povolena kandidatura obhájil kandidátskou práci v roce 1984 a s pádem totalitního režimu získal docenturu v r. 1990 na I. LF UK v Praze a profesuru na ZSF Univerzity v Trnavě v r. 2003.

Profesor Zámečník ovládá aktivně tři a domluví se v dalších dvou jazycích.

Odborně po sedmiměsíčním působení jako sekundární lékař v Berouně je od 1. 11. 1955 zaměstnancem onkologického pracoviště, které nyní nese název Ústav radiační onkologie. Prošel všemi odbornostmi až po funkci primáře. Kromě toho působil i v IPVZ jako tajemník a do r. 2003 jako vedoucí katedry radiační onkologie.

Zasloužil se o organizaci klinické onkologie ve funkci krajského odborníka.

Jeho odborností je radioterapie. Kromě dvou domácích atestací získal i zahraniční certifikáty v Anglii a Švédsku.

Angažoval se jako učitel při výchově radiologických laborantů, klinických radiofyziků a zahraničních stážistů. Působil externě na různých vysokých školách.

Velkým přínosem pro obor je jeho houževnaté prosazování vývoje a výroby radioizotopových ozařovačů, kdy od šedesátých let do r. 1991 působil jako hlavní poradce Chirany v technicko-lékařských otázkách. Prováděl veškerá měření u prototypů ozařovačů a uváděl je do klinického provozu i v zahraničí.

Zavedl používání izodozových plánů v radioterapii v ČSR, je autorem 9 a spoluautorem 12 učebnic, 102 odborných publikací v češtině a 38 v zahraničí. Ve sbornících domácích i zahraničních kongresů publikoval sám nebo se spolupracovníky přes 200 statí.

Jako expert WHO - IAEA - UN pracoval v r. 1973 několik měsíců v Chile. V roce 1980 působil jako senior konsultant na Maltě.

Získal řadu ocenění jako cenu Onkologické, Radiologické, Nukleární medicínské společnosti, Medaili J. E. Purkyně, Čestné členství České radiobiologické společnosti JEP a další.

Jako aktivní pracovník v ČČK (je dosud funkcionářem) byl opakovaně vyznamenán a je mu navrženo k životnímu jubileu nejvyšší vyznamenání v ČR dr. Alice Masarykové a mezinárodní Florence Nightingalové.

Podobně za zásluhy o Junáka má 6 vyznamenání až po nejvyšší zlatý „Řád čestné lilie v trojlístku“.

Osobně chci poděkovat příteli Jiřímu Zámečníkovi za dlouholetou spolupráci v „hodgkinském týmu“, kde jsme v roce 1970 založili jednu z prvních klinicky sledovaných studií u pacientů s Morbus Hodgkin. Jiří je nejen spoluautorem monografie se stejným názvem, ale i většiny společných publikací. Je nevlastním spoluotcem 51 dětí narozených matkám, které léčebně ozařoval.

Proto, milý Jiří, blahopřeji k jubileu, k obrovsky plodné životní dráze a do budoucna přeji co nejméně zdravotních problémů a co nejvíce osobní spokojenosti.

**Prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrSc.
Předseda Ligy proti rakovině Praha**

výzva redakce

Časopis Klinická onkologie je nepřetržitě vydáván již od roku 1988. Přináší originální práce, epidemiologické studie, přehledové práce, kasuistiky a různá sdělení od českých a slovenských autorů z oblasti onkologie. Cílem redakční rady je zvýšit citovanost časopisu, a proto si Vás dovoluujeme upozornit na existenci stále se rozšiřujícího archivu časopisu, který naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti v sekci „Celoživotní vzdělání“ (www.linkos.cz/vzdelavani/klin_onko.php). **Chceme Vás požádat, abyste při psaní Vašich publikací do českých a zejména zahraničních odborných časopisů mysleli na bohatý informační zdroj, za který časopis Klinická onkologie v našich podmínkách považujeme.**

Za spolupráci děkují členové Redakční rady a redaktoři Klinické onkologie.