

VYDÁVÁ
ČESKÁ
LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ

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

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Hávliček

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

Vychází 6krát ročně

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

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

F 5158 Mič 46-772
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
http://www.mou.cz/klinicka_onkologie/onko.htm

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLEČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO
REDAKTORA: KOZA IVAN
VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

BEDNAŘÍK OTAKAR	SHEARD MICHAEL
MAYER JIŘÍ	KOCÁK IVO
ČOUPEK PETR	NĚMEC JAROSLAV
	ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA

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

Přehled

Vyzula R.: Letrozol v léčbě pokročilého karcinomu prsu	71
---	----

Marková, J.: Současné strategie léčby Hodgkinovy choroby	74
---	----

Sakalová, A., Škultéty, J., Škultétyová, D., Mistrík, M., Gažová, S., Chabroňová, I.: Problém diferenciální diagnózy a léčby Waldenströmowej makroglobulinémie	79
---	----

Původní práce

Müller, H.: Má regionální chemoterapie místo jako metoda druhé volby léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic?	83
---	----

Feltl, D., Víttek, P., Zámečník, J.: Hodgkinova choroba u starších pacientů - méně znamená více	88
--	----

Štěrba et al.: Aktuální pohled na roli hemopoetických růstových faktorů granulocytární řady při standardně dávkované chemoterapii u dětí	91
---	----

Kazuistika

Jurga, L., Dienerová, M., Haruštiaková, M., Dečkov, I., Blašková, G., Drabant, Š., Ondruš, I., Dammak, A.: Atypická primární lokalizácia a priebeh malígneho melanómu	96
--	----

Informace

Žaloudík, J.: Postavení chirurgických oborů v onkologii	98
--	----

Činnost Ligy proti rakovině v Praze	99
---	----

Knihy	87
--------------------	----

Pokyny pro autory	100
--------------------------------	-----

CONTENTS**Reviews**

Vyzula R.: Letrozole in the Treatment of Advanced Breast Cancer	71
--	----

Marková, J.: Current Strategies in the Treatment of Hodgkin's Disease	74
--	----

Sakalová, A., Škultéty, J., Škultétyová, D., Mistrík, M., Gažová, S., Chabroňová, I.: The Differential Diagnosis and Treatment of Waldenström Macroglobulinaemy	79
--	----

Original Papers

Müller, H.: Is There a Role for Regional Chemotherapy as Second-Line Treatment in Advanced non Small Cell Lung Cancer?	83
---	----

Feltl, D., Víttek, P., Zámečník, J.: Hodgkin's Disease in the Elderly - Less May Be More	88
---	----

Štěrba et al.: Contemporary View on the Role of Haemopoietic Growth Factors of the Granulocytic Lineage in Paediatric Oncology	91
---	----

Case Report

Jurga, L., Dienerová, M., Haruštiaková, M., Dečkov, I., Blašková, G., Drabant, Š., Ondruš, I., Dammak, A.: Atypical Melanoma Localisation and Course	96
---	----

Information

Žaloudík, J.: The Role of Surgery in Oncology	98
--	----

The League Against Cancer Prague Activities	99
---	----

Books	87
--------------------	----

LETROZOL V LÉČBĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PRSU

LETROZOLE IN THE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER

VYZULA R.

UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM BRNO

Souhrn: Endokrinní léčba je důležitou složkou léčby pokročilého karcinomu prsu. Antiestrogen tamoxifen je standardní endokrinní léčbou první volby u postmenopauzálních žen. Při selhání tamoxifenu se používají buď progestiny nebo inhibitory aromatázy. Odlišujícím faktorem endokrinních látek je jejich mechanismus účinku a vedlejší účinky. Progestiny a široce používané inhibitory aromatázy aminoglutethimid a formestan mají určité vedlejší příznaky. Proto se k dispozici objevily nové inhibitory aromatázy – před téměř dvěma lety anastrozol a nedávno letrozol. Provedeny byly nové klinické studie porovnávající letrozol a megestrol acetát a aminoglutethimid. Výsledky těchto studií stanovují optimální dávku letrozolu na 2,5 mg/den, která má přednost před dávkou 0,5 mg/den. Letrozol má přednost jak před megestrol acetátem, tak aminoglutethimidem z hlediska účinnosti a snášenlivosti jako druhá volba léčby pokročilého nebo relabujícího karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek.

Klíčová slova: Karcinom prsu, hormonální léčba, inhibitor aromatázy, letrozol

Summary: Endocrine therapy is an important option in the treatment of advanced breast cancer. The antiestrogen tamoxifen is the standard first endocrine therapy for postmenopausal women. When tamoxifen fails, either progestins or aromatase inhibitors are used. The main feature distinguishing endocrine therapies has been their mechanism of action and safety profile. The progestins and commonly used aromatase inhibitors aminoglutethimide and formestane have certain side effects. That is why new aromatase inhibitors have appeared on the market - almost two years ago anastrozol and recently letrozole. New trials have been performed comparing letrozole to megestrol acetate and aminoglutethimide. The results of these trials suggest that the optimal dose of letrozole is 2.5 mg/day, which is superior to 0.5 mg/day, and letrozole is superior to both megestrol acetate and aminoglutethimide in terms of both efficacy and tolerability as the second choice in the treatment of advanced or relapsed breast cancer in postmenopausal patients.

Key words: Breast cancer, hormonal therapy, aromatase inhibitor, letrozole

Pokročilý karcinom prsu zůstává i nadále nevléčitelným onemocněním. Vhodnou léčbou je však možné navodit určitou stabilitu onemocnění i prodloužení života za udržení jeho dobré kvality.

Dnes z onkologů nikdo nepochybuje o důležitosti hormonální léčby karcinomu prsu. Problematickou spíše zůstává otázka, které pacientky jsou vhodné pro hormonální léčbu, zda všechny postmenopauzální i premenopauzální nebo jen ty, které mají prokázané estrogenové (ER) a progesteronové receptory (PR). Vzhledem k dosavadním výsledkům různých klinických studií a logické heterogenitě nádorové masy se jeví, že prakticky všechny pacientky z hormonální léčby více nebo méně profitují. V tomto bodě však nastává další diskuse nad tím jaký typ hormonoterapie, u individuální pacientky, je indikován. Zda je to monoterapie, kombinovaná hormonoterapie nebo určitá sekvence hormonopreparátů. Tamoxifen je stále, u přirozené nebo artifičně vyvolané menopauzy, zlatým standardem. Jeho pozice je stále silná, i když si uvědomujeme problematiku vzniklé rezistence na tamoxifen s převládáním jiných mechanismů kontroly proliferace nádorové buňky, než jen cestou hormonálních receptorů. Nástup nových selektivních inhibitorů (modulátorů) estrogenových receptorů (SERM) nejen ze skupiny triphenyletylenů jako jsou toremifen, droloxifen nebo benzoethioprenů jako raloxifen a benzyrenů SERM III nebo čistých steroidních antiestrogenů ICI 182780 (Faslodex) je sice do budoucna slibný, ale je třeba celé řady nových klinických studií, které prokáží jejich místo po nebo místo tamoxifenu.

Přibližně 40 % pacientek, které zrelabují po tamoxifenu, dosáhnou další klinické kontroly nad nádorem s použitím hormonální léčby druhé linie (1,2). Volba druhé linie hormonální léčby se jeví, na podkladě preklinického výzkumu a klinických studií, slibná pro nové farmaceutické prostředky než pro původní progestiny. V posledních letech jsme svědky vývoje a zaváděních nových, selektivních inhibitorů aroma-

Tab. č. 1: Rozdělení inhibitorů aromatázy

PŘÍPRAVEK	CHARAKTERISTIKA	POZNÁMKA
aminoglutethimid 250 mg, p.o. 4xd	I. generace neselektivní	registrovaný v ČR Orimeten (Novartis Pharma AG)
fadrozol 1 mg, p.o., 2xd	II. generace neselektivní nesteroidní	není registrován v ČR
formestan 250 mg, i.m., à 2 týdny	II. generace selektivní steroidní	registrovaný v ČR Lentaron Depot (Novartis Pharma AG)
anastrozol 1 mg, p.o., 1xd	III. generace selektivní nesteroidní	registrovaný v ČR Arimidex (AstraZeneca)
letrozol 2,5 mg, p.o., 1xd	III. generace selektivní nesteroidní	registrovaný v ČR Femara (Novartis Pharma AG)
vorozol 2,5 mg, p.o., 1xd	III. generace selektivní nesteroidní	není registrován v ČR, přerušen další výzkum

tázy. Celá skupina inhibitorů aromatázy má již tři generace látek (tab. č. 1). Mezi orálně podávané, účinné, vysoce selektivní nesteroidní inhibitory aromatázy patří letrozol. Je to látka, která byla prokázána, že je *in vivo* 10 000krát účinnější než aminoglutethimid, bez inhibice produkce progesteronu nebo syntézy kortikoidů (3). Studie I. fáze prokázaly, že letrozol je účinný v inhibici estronu, estradiolu a estron sulfátu o 75 % až 80 % v dávkách 0,1 až 5 mg/den bez vedlejšího ovlivnění jiných hormonů endokrinního systému (4-7). Redukce hladin estrogenů v periferní krvi není jediným cílem hormonální léčby karcinomu prsu. Vzhledem k tvorbě estrogenů v dalších periferních tkáních a hlavně v samotné nádorové tkáni se středem zájmu stala redukce intratumorózní aromatázové aktivity (8). Intratumorózní hladina estrogenů je totiž závislá jednak na příjmu estrogenů, zejména v sulfátové formě, z periferní krve a jednak na místní biosyntéze z androgenních prekurzorů (9). Intratumorózní aromatázová aktivita byla u karcinomu prsu dostatečně studována a potvrzena, stejně jako v tukové tkáni prsu (8,10,11). Důvodem pro tento výzkum je to, že intratumorózní syntéza estrogenů může být klinicky důležitá a udržovat růst karcinomu prsu v době, kdy hladina systémových estrogenů je zredukována na minimum. Přibližně 70 % všech karcinomů prsu prokazují aromatázovou aktivitu (12-14). Vztah k estrogenovým receptorům přitom není jednoznačný. Bylo zjištěno, že 56 % postmenopauzálních ER negativních nádorů a 50 % premenopauzálních ER negativních nádorů má významnou intratumorózní aromatázovou aktivitu a nádory s nejvyšší aromatázovou aktivitou mají tendenci být ER negativní (15). Existují důkazy o tom, že mnohé karcinomy prsu vznikají právě v oblasti nejvyšší koncentrace aromatázové aktivity v prsu (13). Spekulovat můžeme nad tím, zda nádor sám zvyšuje aromatázovou aktivitu nebo zda zvýšená aromatázová aktivita v tukové tkáni prsu podporuje rozvoj nádoru. Studie Millera a spol. (16) popisuje měření *in situ* aromatázové aktivity a endogenní hladiny estronu a estradiolu ve tkáni karcinomu prsu u 11 žen před započatím a po 3 měsících léčby letrozolem 2,5 mg/den. Studie potvrdila, že karcinomy prsu získávají estrogeny jednak z periferní cirkulace a jednak z lokální biosyntézy. Dále pak prokázala, že letrozol je schopen inhibovat jak periferní, tak *in situ* aromatázovou aktivitu a redukovat hladiny endogenních estrogenů v prsní žláze. Klinické studie s letrozolem, fáze II, u pokročilého a metastatického karcinomu prsu prokazují až 25% účinnost u postmenopauzálních žen, jejichž původní léčba selhala (17,18). K dalšímu sledování byly stanoveny 2 dávky: 0,5 mg, která již způsobuje maximální redukci plazmatických estrogenů a 2,5 mg, která měla určit zda zvýšení dávky povede k vyšší protinádorové účinnosti (19). Zjištěno bylo, že obě dávky mají protinádorovou aktivitu, ale vyšší dávka má přece jen přednost zejména vzhledem k prodloužení TTP (time to progression). V současné době jsou k dispozici výsledky porovnávacích studií letrozolu k megestrolu acetátu (MA) a aminoglutethimidu (AG).

První větší, randomizovanou, multicentrickou, dvojité slepou klinickou studii popisuje Dombrowsky a spol. (20). Studie porovnává účinnost a bezpečnost dvou dávek letrozolu proti standardní dávce megestrolu acetátu druhé volby v léčbě pacientek s pokročilým karcinomem prsu po předcházející léčbě antiestrogenem. Letrozol byl podáván v dávkách 0,5 mg a 2,5 mg/den a MA v dávce 160 mg/den. Studie se zúčastnilo 551 pacientek. V parametrech jako TTF (time to treatment failure), procento celkových odpovědí (RR) na léčbu a trvání RR byla dávka letrozolu 2,5 mg statisticky významně výhodnější než v ostatních dvou skupinách. Po 51 měsících sledování je medián trvání odpovědi po letrozolu v dávce 2,5 mg 33 měsíců, po letrozolu v dávce 0,5 mg 28 měsíců a po MA 18 měsíců (21). Letrozol 2,5 mg dosáhl 24 % RR, MA 16 % a letrozol 0,5 mg 13 %. Celkové přežití bylo v mediánu 770 dní po letrozolu 2,5 mg. Při porovnání s MA je to nesig-

Tab. č. 2: Výsledky randomizovaných studií porovnávacích letrozolu (L) k megestrolu acetátu (MA) a aminoglutethimidu (AG)

	L vs MA	L vs AG
celková odpověď (CR+PR)	signifikantní rozdíl	nesignifikantní rozdíl, ale trend k lepšímu výsledku pro L 2,5 mg/den
délka trvání RR	signifikantní rozdíl	nesignifikantní rozdíl
TTP	nesignifikantní rozdíl, ale trend k lepšímu výsledku pro L 2,5 mg/den	signifikantní rozdíl
TTF	signifikantní rozdíl	signifikantní rozdíl
celkové přežívání	nesignifikantní rozdíl	signifikantní rozdíl
kvalita života	nesignifikantní rozdíl	nesledováno
toxická	signifikantní rozdíl	signifikantní rozdíl
autor, rok (ref.)	Dombrowsky et al., 1998 (20)	Gershanovich et al., 1998 (24)

Poznámka: CR – kompletní odpověď, PR – částečná odpověď, TTP – doba do progresu, TTF – doba do selhání léčby

nifikantní rozdíl. Medián TTP byl maximálně 5,6 měsíců. Proti MA v nesignifikantním rozdílu. V obou parametrech však dávka 2,5 mg letrozolu byla významně lepší než dávka 0,5 mg. Letrozol byl významně lépe snášen než MA, zvláště vzhledem ke kardiovaskulárním vedlejším účinkům a váhovému přírůstku. Důležitým poznatkem této studie bylo zvýhodnění dávky 2,5 mg letrozolu oproti dávce 0,5 mg. Vyšší dávka byla výhodnější jak pro RR, TTP, TTF a celkové přežití (tab. č. 2). Jedná se o překvapující poznatek, poněvadž potlačení estrogenů a aromatizace androstenedionu byly *in vivo* pro obě dávky stejné (22). Jedno z možných vysvětlení bylo ve zjištěné výraznější inhibici intratumorózní aromatázové aktivity vyšší dávkou letrozolu (23).

Gershanovich a spol. (24) popisují výsledky další randomizované studie porovnávací letrozolu v dávkách 2,5 mg a 0,5 mg s aminoglutethimidem 250 mg dvakrát denně. Do studie bylo randomizováno 550 postmenopauzálních pacientek s pokročilým karcinomem prsu s hodnocením RR, trvání RR, TTP, TTF, celkového přežívání a snášenlivosti a bezpečnosti léčby. Letrozolem 2,5 mg bylo dosaženo nejvíce RR (19,5 %), zvláště významné pro kostní (17%) a viscerální (17%) postižení. Aminoglutethimidem bylo dosaženo RR jen 12,4 %, z toho 9 % u kostních metastáz a 3 % u viscerálních metastáz. Medián trvání RR byl nejdéle po letrozolu 2,5 mg (21 měsíců), v porovnání s letrozolem 0,5 mg (18 měsíců) a aminoglutethimidem (14 měsíců). Letrozol 2,5 mg dosáhl významně lepších výsledků i v TTP (medián 3,4 vs 3,2 měsíce), TTF a celkovém přežívání (medián 28 vs 20 měsíců) v porovnání s aminoglutethimidem. Po letrozolu byly pozorovány rovněž méně časté vedlejší účinky (33 %) než po aminoglutethimidu (46%). Nejčastějším vedlejším příznakem po letrozolu byla přechodná nevolnost (7-10 %), po aminoglutethimidu pak kožní exantém (11 %).

Obě studie prokazují jednoznačnou výhodu podávání letrozolu v dávkách 2,5 mg oproti dávce 0,5 mg. Výhoda je patrná jak z celkového přežívání, tak RR, TTP, TTF. Tato výhoda vyšší dávky se zatím připisuje možnosti významnějšího potlačení aromatázové intratumorózní aktivity. Podávání letrozolu je rovněž výhodnější oproti megestrolu acetátu a aminoglutethimidu z hlediska účinnosti a snášenlivosti. Aminoglutethimid můžeme již dnes považovat za obsolentní z hlediska druhé linie hormonoterapie, poněvadž byl předstížen nejméně dvěma látkami se stejným mechanismem účinku. Navzdory průkazu výhod letrozolu oproti megestrolu acetátu, není poslední jmenovaný považován za celkově obsolentní, zejména pro svůj odlišný mechanismus účinku. Pro druhou linii hormonoterapie však pravděpodobně již dnes není vhodný.

Po perorálním podání se letrozol rychle a úplně vstřebává ze zažívacího traktu. Biologická dostupnost léku je 99,9 %, jak bylo prokázáno na studii u postmenopauzálních žen (25).

Potrava sice velmi lehce snižuje vstřebávání, ale tato změna nebyla prokázána jako klinicky významná, protože rozsah absorpce zůstává nezměněn. Proto se letrozol může užívat bez ohledu na jídlo (26). Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 60 %, převážně na albumin (55 %) (27) a sloučenina je rychle distribuována do tkání. Letrozol se metabolizuje na inaktivní karbinol, který se vylučuje převážně (88 %) ledvinami a v malé míře (3,8 %) stolicí. Eliminační poločas léku je 2 dny (25). Rovnovážného stavu je dosaženo po 2 – 6 týdnech užívání 2,5 mg léku.

Letrozol je všeobecně velmi dobře snášen a vedlejší účinky, které se objevily v průběhu klinických studií byly obvykle mírné nebo středně těžké a jen v ojedinělých případech byly tak závažné, že vedly k přerušení léčby. Nejčastějším vedlejším příznakem je bolest hlavy (6,9 %), méně časté jsou muskuloskeletální bolest, nauzea, periferní edémy, únava, návaly horka, vypadávání vlasů, kožní exantém, zvracení, dyspepsie. Ostatní jako váhový přírůstek, povrchová a hluboká tromboflebitida, nechutenství, vaginální krvácení, zácpa jsou jen velmi řídké. Z praktického hlediska správného načasování léčby inhibitory aromatázy zatím stále platí podávání u postmenopauzálních pacientek v druhé volbě po selhání tamoxifenu v adjuvantním podání nebo v době relapsu onemocnění, kdy léčba tamoxifenem již vypršela.

Uvedené studie prokazují, že letrozol patří do třetí generace inhibitorů aromatázy je obohacením klinických možností v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Jedná se o perorální preparát, podávaný v jednoduché jedné denní dávce, je velmi dobře snášen s lepší účinností, než standardně používané hormonální preparáty druhé řady – aminoglutethimid a megest-

rol acetát. Z hlediska vedlejších příznaků oproti megestrolu acetátu není po letrozolu váhový přírůstek a oproti aminoglutethimidu není nebezpečí vzniku letargie a kožního exantému. Jako lék druhé volby prokazuje účinnost z hlediska celkových odpovědí kolem 24 % a celkové přežívání přibližně 28 měsíců. Aminoglutethimid se dá nyní již považovat za obsolentní lék v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Megestrol acetát si pravděpodobně určitou úlohu v léčbě pokročilého karcinomu stále ponechává, pro svůj odlišný mechanismus účinku, ale ne jako lék druhé volby. Jiné preparáty ze třetí generace inhibitorů aromatázy jako anastrozol a vorozol prokázaly rovněž výhody proti původní standardní volbě, ale od vorozolu bylo zatím z hlediska dalšího výzkumu upuštěno a vzájemné porovnání anastrozolu a letrozolu zatím není k dispozici. Porovnání anastrozolu a letrozolu z výsledků jejich vlastních studií není dost možné, pro odlišné podmínky těchto studií, které porovnání neumožňují.

Na podkladě výše uvedeného se dá říci, že jako druhá volba léčby pokročilého karcinomu je jednoznačně stavěna na třetí generaci inhibitorů aromatázy (28). Zůstávají sice další nedořešené otázky, ke kterým by měly směřovat další klinické studie. Není jednoznačně stanoveno postavení nových čistých antiestrogenů. Není v současnosti jednoznačně stanoveno jaká je optimální sekvence antiestrogenů a inhibitorů aromatázy nebo jejich současné podávání. Není jednoznačně jasné jak prodloužit hormonsenzitivní fázi onemocnění u dané skupiny léků. Tyto otázky čekají ještě na dořešení, ale již dnes se klinické mohou opřít o nové poznatky v hormonoterapii pokročilého karcinomu prsu a zařadit třetí generaci inhibitorů aromatázy do druhé volby léčby tohoto onemocnění.

Literatura

- Rose, C., Mouridsen, H. T.: Endocrine therapy of advanced breast cancer. *Acta Oncol.*, 27, 1988, 721-728.
- Santen, R. J., Mauni, A., Harvey, H. et al.: Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocr. Rev.*, 11, 1990, 221-265.
- Bhatnagar, A. S., Häusler, A., Schieweck, K. et al.: Inhibition of aromatase in vitro and in vivo by aromatase inhibitors. *J. Enzyme Inhib.*, 4, 1990, 179-186.
- Trunet, P. F., Mueller, Ph., Bhatnagar, A. S. et al.: Open dose-finding study of a new potent and selective nosteroidal aromatase inhibitor. CGS 20267, in healthy male subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 1993, 319-323.
- Iverson, T. J., Smith, I. E., Ahern, J. et al.: Phase I study of the oral non-steroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 77, 1993, 324-331.
- Iverson, T. J., Smith, I. E., Ahern, J. et al.: Phase I study of the oral non-steroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res.*, 53, 1993, 266-270.
- Lipton, A., Demers, L. M., Harvey, H. A. et al.: Letrozole (CGS 20267): A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. *Cancer*, 75, 1995, 2132-2138.
- Miller, W. R., O'Neill, J. S.: The relevance of local oestrogen metabolism within the breast. *Proc. Royal Soc. Edin.*, 95B, 1989, 203-217.
- Miller, W. R.: Uptake and synthesis of steroid hormones by the breast. *Endocrine related Cancer*, 4, 1997, 1-5.
- Miller, W. R., Mullen, P., Sourdain, P. et al.: Regulation of aromatase activity within the breast. *J. Steroid. Biochem.*, 61, 1997, 193-202.
- Perel, E., Killinger, D. W.: The interconversion and aromatization of androgens by human adipose tissue. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.*, 10, 1979, 623-627.
- Esteban, J. M., Warsi, Z., Haniu, M. et al.: Detection of intratumoural aromatase in breast carcinomas. *Am. J. Pathol.*, 140, 1992, 337-343.
- Miller, W. R., O'Neill, J.: The importance of local synthesis of estrogen within the breast. *Steroids*, 50, 1987, 537-548.
- Miller, W. R.: Aromatase activity in breast tissue. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 39, 1991, 783-790.
- Bolufé, P., Ricart, E., Lluch, A. et al.: Aromatase activity and estradiol in human breast cancer: its relationship to estradiol and epidermal growth factor receptors and to Tumor-Node-metastasis staging. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992, 438-446.
- Miller, W. R., Telford, J., Love, C. et al.: Effects of letrozole as primary medical therapy on in situ oestrogen synthesis and endogenous oestrogen levels within the breast. *Breast*, 7, 1998, 273-276.
- Bisagni, G., Cocconi, G., Scaglione, F. et al.: Letrozole, a new oral non steroidal aromatase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer. A pilot study. *Ann. Oncol.*, 7, 1996, 99-102.
- Tominaga, T., Ohashi, Y., Abe, R. et al.: Phase II trial of letrozole (a novel oral nonsteroidal aromatase inhibitor) in postmenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 31A:S81, 1995, (suppl 5, abstr 373).
- Dowsett, M., Jones, A., Johnston, S. R. D. et al.: In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 1, 1995, 1511-1515.
- Dombrowsky, P., Smith, I., Falkson, G. et al.: Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998, 453-461.
- Chaudri, H. A.: Letrozole: Updated duration of response. To the editor. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1999, 3859-3860.
- Dowsett, M., Jones, A., Johnston, S. R. D. et al.: In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 1, 1995, 1511-1515.
- Lee, K., Macaulay, V. M., Nicholls, J. E. et al.: An in vivo model of intratumoral aromatase using aromatase-transfected MCF7 human breast cancer cells. *Int. J. Cancer*, 62, 1995, 297-302.
- Gershanovich, M., Chaudri, H. A., Campos, D. et al.: Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: Randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann. Oncol.*, 9, 1998, 639-645.
- Sioufi, A., Gauducheau, A., Pineau, V. et al.: Absolute bioavailability of letrozole in healthy postmenopausal women. *Biopharm. Drug Dispos.*, 18, 1997, 779-789.
- Sioufi, A., Sandrenan, A., Godbillon, J. et al.: Comparative bioavailability of letrozole under fed and fasting conditions in 12 healthy subjects after a 2.5 mg single oral administration. *Biopharm. Drug Dispos.*, 18, 1997, 489-497.
- Data on file, Pharmacokinetics, Novartis Pharma AG.
- Hamilton, A., Piccart, M.: The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: A review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann. Oncol.*, 10, 1999, 377-384.

SOUČASNÉ STRATEGIE LÉČBY HODGKINOVY CHOROBY

CURRENT STRATEGIES IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE

MARKOVÁ J.

ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

Souhrn: Léčba Hodgkinovy choroby (HD) se v posledních letech výrazně změnila. Standardní léčbou počátečních stadií onemocnění s výbornými výsledky byla radioterapie extended field (EF). Po této léčbě se však začaly objevovat dlouhodobé následky, zvláště vysoké procento solidních nádorů. EF radioterapie je proto nyní mnohými studijními skupinami opouštěna a je nahrazována kombinací málo toxické chemoterapie s radioterapií involved field (IF). V intermediálních stadiích, kde léčbou volby byla kombinovaná chemo - radioterapie, je také radioterapie EF nahrazována radioterapií IF. Pouze 50 % pacientů s pokročilými stadii HD léčených osmi cykly standardní polychemoterapie s následnou radioterapií iniciální velké nádorové masy a reziduálních tumorů po chemoterapii přežije 10 let. Zatímco špatnou prognózu pokročilé HD doposud nezlepšila žádná modifikace standardní chemoterapie, dokázala to intenzifikace dávky nově vyvinutých chemoterapeutických schémat. U pacientů s relapsem HD je dlouhodobé přežití po konvenční záchranné léčbě špatné. Četné studie naznačují zlepšení prognózy těchto pacientů pomocí vysokodávkované chemoterapie následované autologní transplantací periferních kmenových buněk. Zatím však nejsou k dispozici dlouhodobé výsledky prospektivních randomizovaných studií, které by přesvědčivě demonstrovaly výhody tohoto postupu.

Klíčová slova: Hodgkinova choroba - chemoterapie - radioterapie.

Summary: The treatment of Hodgkin's disease (HD) is changing strikingly. In early stages of disease, extended field (EF) irradiation to date has been the standard treatment resulting in excellent cure rates. Due however to the recognition of the fatal long-term effects, especially the high rates of second solid tumors, EF radiation therapy is now being abandoned by most study groups. Instead, mild chemotherapy for control of occult disease is combined with involved field (IF) irradiation. In intermediate stage Hodgkin's disease, where combined modality treatment already is the treatment of choice, extended field irradiation is substituted by involved field irradiation for the same reasons. In advanced stage Hodgkin's disease, eight cycles of standard polychemotherapy (plus additional radiotherapy for large tumor masses and residual lymphomas after chemotherapy) for decades has cured only about 50% of the patients. While until recently all modifications of the standard chemotherapy regimens could not change the poor outcome of advanced stage patients, the development of new dose-intensified regimens now for the first time has significantly improved their prognosis. In patients with relapse of HD after polychemotherapy, long-term survival after salvage chemotherapy is low. Numerous studies suggest an improvement of their poor prognosis by high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. There are still no long-term results of prospective randomized trials which convincingly demonstrate the benefit of this therapeutic approach, however.

Key words: Hodgkin's Disease - Chemotherapy - Radiotherapy

Historický vývoj

Roku 1832 popsal anglický patolog Thomas Hodgkin ve své práci *On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen* poprvé zvětšení uzlin, které se vyskytuje spolu se zvětšením sleziny. Na přelomu století identifikovali rakouský patolog Carl Sternberg a americká patoložka Dorothy Reedová v uzlinách charakteristické buňky (Reedové - Sternbergovy buňky). Tento objev umožnil jistou a reprodukovatelnou diagnostiku a tím odlišení onemocnění např. od tuberkulózy a syphilis (17). Do šedesátých let končilo onemocnění většinou brzy úmrtím. Jen malá část pacientů s lokalizovaným postižením byla vyléčena radioterapií. K značnému zlepšení výsledků došlo zavedením nových technik radioterapie (vysokovoltážní techniky, lineárních urychlovačů) a radioterapií velkých polí. Tímto způsobem byli vyléčeni i někteří pacienti ve stadiu III. Pacienti s disseminovaným onemocněním měli před zavedením polychemoterapie infaustní prognózu (17). Krátce po 2. světové válce bylo pozorováno, že u pacientů s HD po aplikaci cytostatika nitrogen mustard bylo překvapivě dosaženo remisí, které však měly jen krátké trvání (23). Dramatické zlepšení prognózy těchto pacientů nastalo v 60. letech použitím chemoterapie MOPP (mustargen, oncovin, procarbazin, prednison), vyvinuté de Vitou a spolupracovníky v National Cancer Institute v USA. Touto kombinací bylo dosaženo u 50 % pacientů dlouhodobého přežití bez reci-

div onemocnění (34). V některých zemích byl mustargen nahrazen cyclophosphamidem (Německo). Při kombinování chemoterapeutických schémat s nezkríženou rezistencí bylo v 70. letech vyvinuto Bonadonnou v Miláně schema ABVD (adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin), (5). Přes vyšší procento remisí a menší toxicitu toto schema výrazně nezlepšilo celkové přežití pacientů s pokročilou HD. Teprve v posledních letech se zlepšila prognóza těchto pacientů použitím léčebných strategií s intenzifikací dávky chemoterapie, umožněnou aplikací růstových faktorů.

Určení rozsahu terapie

Na rozdíl od non-hodgkinských lymfomů (NHL) je způsob (radioterapie a/nebo chemoterapie) a intenzita terapie HD přísně adaptovaná na rozsah (stadium) onemocnění. Stadium je určováno podle modifikované Ann Arbor klasifikace, která je založena na určení počtu postižených oblastí a jejich vztahu k bránici a existenci orgánového postižení. Označení A nebo B znamená existenci B - symptomů (horečky, noční pocení, hmotnostní úbytek). Klinické stadium (CS) je stanoveno bez diagnostické laparotomie, patologické stadium (PS) s její pomocí. Vzhledem k tomu, že existence určitých klinických rizikových faktorů výrazně zhoršuje prognózu pacientů s časnými stadii onemocnění (I, II, IIIA), rozlišují četné studijní skupiny zabývající se HD ještě tzv. intermediární stadium. Jako riziko-

vé faktory definuje většina těchto skupin: velký mediastinální nádor (> než 1/3 příčného rozměru hrudníku), masivní postižení sleziny, extranodální postižení, vysokou sedimentaci a postižení 3 nebo více skupin skupin mízních uzlin (50). V následujícím přehledu je krátce shrnut vývoj terapie v rámci jednotlivých rizikových skupin v průběhu posledních 20 let.

Léčba počátečních stadií

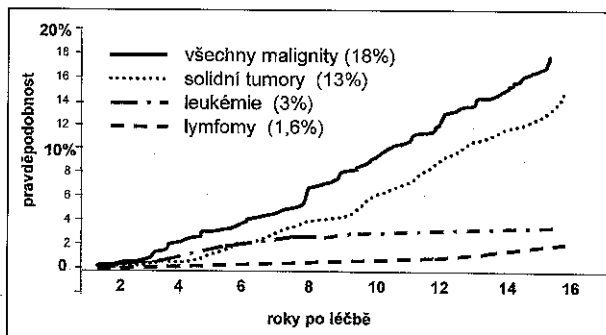
Počátečními stadii rozumíme klinické stadium (CS) I a II bez rizikových faktorů. Dříve byla u těchto stadií prováděna *diagnostická laparotomie* (splenektomie, klínovitá excize z jater, četné biopsie abdominálních uzlin). Důvodem bylo vyloučení okultního, zobrazovacími metodami nezjištěného infradiagnostického postižení u pacientů s počátečními stadii HD, které bylo takto diagnostikováno až ve 25 % případů. Tento výkon má však značnou morbiditu a mortalitu (17). Význam diagnostické laparotomie byl testován v EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) studii H6. Pacienti s počátečními stadii onemocnění bez rizikových faktorů byli randomizováni do dvou skupin. První skupina pacientů s diagnostickou laparotomií byla léčena dle jejího výsledku, tedy při negativním nálezu jen radioterapií, při pozitivním nálezu kombinací chemoterapie a radioterapie. Druhá skupina pacientů bez diagnostické laparotomie byla léčena pouze radioterapií se zavětím sleziny do ozařovacího pole. V dlouhodobém přežití nebyl prokázán mezi oběma skupinami žádný signifikantní rozdíl (11). Proto většina studií skupin již v současné době laparotomii neprovádí.

V počátečních stadiích I a II bez klinických rizikových faktorů byla dlouhou dobu za zlatý standard terapie považována samotná radioterapie. Při použití radioterapie „extended field“ (EF) 30 - 40 Gy dosahuje kompletních remise (CR) více než 90 % pacientů. Dlouhodobé přežití je asi 90 % (30). Přežití bez známkem onemocnění je ovšem signifikantně nižší. 25 - 30 % pacientů recidivuje. Většina těchto pacientů další chemoterapií dosáhne CR. Zlepšení výsledků léčby počátečních stadií, co se týče dlouhodobého přežití, je vzhledem k dosaženým výborným výsledkům sotva možné.

Dalším cílem je u této skupiny pacientů snížení toxicity EF radioterapie a snížení počtu častých recidiv předsunutím chemoterapie před radioterapií (17). Zmenšení ozařovacího pole a dávky radioterapie je významné vzhledem ke snížení vzniku sekundárních neoplázií. Údaje Mezinárodní databáze HD (IDHD - International Database on Hodgkin's Disease) hovoří o analýze 12 411 pacientů s kumulativní incidencí vzniku sekundární neoplázie 18 % po 20 letech od skončení terapie (28). Podobné údaje publikovala i Stanfordská skupina (51). Z výše zmíněných studií vyplývá, že riziko vzniku sekundární leukémie je závislé především na předchozí chemoterapii, zvýšené riziko solidních tumorů (tvoří převážnou část sekundárních neoplázií) na radioterapii. Dramaticky se zvyšuje riziko karcinomu mammy u žen, které byly zářeny ve věku do 30 let radioterapií EF (plášťové pole), (25, 55, 56). Graf č. 1.

Horningová et al. ze Stanfordské skupiny (33) neprokázala u pacientů s počátečními stadii HD rozdíl po 4 letech sledování v celkovém přežití mezi skupinou léčenou kombinovanou terapií 6x VBM (vinblastin, bleomycin, methotrexat) + radioterapií IF a skupinou léčenou samotnou radioterapií TNI (total nodal irradiation). Skupina léčená VBM + IF radioterapií má však o 25 % vyšší FFP (freedom from progression rate - období bez progresu) ve srovnání se skupinou TNI. Britská skupina BNLI (British National Lymphoma Investigation), která používala také tuto kombinaci, referovala ale o četných případech plicní toxicity (3). V EORTC studii H7 byli pacienti randomizováni do skupiny léčené samotnou radioterapií TNI a do skupiny léčené kombinovanou terapií 6x EBVP (epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednison) + IF radioterapie (1988 - 1993, 333 pacientů, průměrná doba sledování 72 měsíců). Tato studie prokázala statisticky významně lepší hodnoty EFS (event free survival - přežití bez nežádoucí události)

Graf č. 1: Riziko vzniku sekundárních malignit po léčbě Hodgkinovy choroby (28).



než v rameni s TNI (90 % oproti 81 %, $p = 0.002$). Ani v této studii nebyl prokázán rozdíl v celkovém přežití pacientů (24). Manchesterská lymfomová skupina testovala krátkou (čtyřtýdenní) chemoterapii VAPEC - B (vincristin, adriamycin, prednison, etoposid, cyclophosphamid, bleomycin) v kombinaci s IF radioterapií u pacientů ve stadiu IA a IIA. Radford referuje o výborných výsledcích (FFS 91 % po 3 letech), (43). Výše zmíněné studie demonstrovají, že v minulosti byla vytvořena různá chemoterapeutická schémata s cílem snížení toxicity: VBM Stanfordské skupiny, EBVP skupiny EORTC a VAPEC - B Manchesterské skupiny. Při použití těchto schémat u intermediárních a pokročilých stadií bylo však zjištěno, že jsou méně účinná než konvenční schémata (40). Mnohé studijní skupiny proto používají v časných stadiích chemoterapii ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin), která je na rozdíl od EBVP a VAPEC - B velmi účinná i u pokročilých stadií. Dlouhodobou toxicitu ABVD lze dobře odhadnout. Ve srovnání se schématy s alkylancii (mustargen, cyclophosphamid) je po této léčbě méně poruch fertility a méně sekundárních leukémií (7). Po léčbě nižším počtem cyklů nebyla pozorována klinicky závažná pulmonální ani kardiální toxicita (8, 52, 29). V současné době není přesně známo, kolik cyklů je nutné podat v kombinované léčbě s IF radioterapií, aby bylo účinně ovlivněno subklinické postižení HD. Toto je v současné době „horkým tématem“ velkých center zabývajících se léčbou HD. DHSG (Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe) ve studii pro počáteční stadia HD10 testuje, zda při zachování účinnosti s ohledem na dlouhodobou toxicitu léčby je nutno podat v kombinaci s IF radioterapií (20 nebo 30 Gy - viz dále) 2 nebo 4 cykly ABVD (19). Chemoterapie ABVD je v těchto stadiích používána také např. americkými skupinami: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a NCI-C (National Cancer Institute of Canada).

Léčba intermediárních stadií

Do této skupiny jsou zařazováni pacienti se stadiem I a II s rizikovými faktory. Definice rizikových faktorů se různí podle center, proto mezinárodně tato skupina není jednotná. Na základě pozorování, že tato skupina nemá dostatečně dobré výsledky, je-li léčena pouze radioterapií, byla za standardní léčbu považována kombinace polychemoterapie (2 cykly COPP + ABVD nebo 4 cykly ABVD) + radioterapie, většinou EF. S touto strategií bylo dosaženo asi v 80 % dlouhodobého přežití (42). Pacienti, kteří nedosáhli kompletní remise, mají špatnou prognózu. Střední doba přežití je u nich asi 3 roky. Jejich prognóza je právě tak špatná jako u recidivujících pacientů pokročilých stadií. Kombinace polychemoterapie a EF radioterapie představuje značnou zátěž, je proto u těchto pacientů nutno počítat se zvýšeným výskytem pozdních následků léčby. *Cílem nových strategií léčby je vedle snížení počtu recidiv snížení dlouhodobé toxicity, způsobené především velkým rozsahem a dávkou záření.* V současné době jsou u těchto stadií řešeny následující problémy: složení a počet cyklů chemoterapie, rozsah a dávka radioterapie. Internacionálně používa-

a pokročilých stadií) je ve slovním s kombinací obsaženými alkylancia méně toxická (10, 22). Vzhledem k špatné prognóze progrediujících a recidivujících pacientů těchto stadií jsou zkoušeny nové strategie používané v léčbě pokročilých stadií: BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison) a Stanford V (doxorubicin, vinblastin, mustargen, vincristin, bleomycin, etoposid, prednison), (2, 32). Studie DHSG HD11 pro intermediární stadia srovnává chemoterapii 4x BEACOPP bazální s chemoterapií 4x ABVD. Nová chemoterapie německé skupiny BEACOPP je používána v současné studii EORTC pro intermediární stadia H9, kdy je srovnávána chemoterapie 4x ABVD, 6x ABVD, 4x BEACOPP basis. V obou studiích je chemoterapie následovaná IF radioterapií (19).

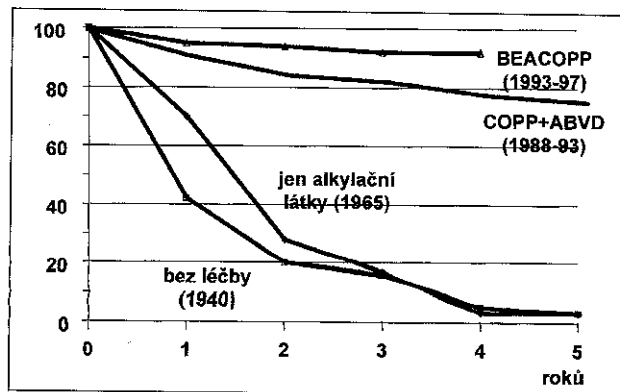
Radioterapie intermediárních stadií. Vzhledem k dlouhodobým následkům léčby HD radioterapií EF se pozornost soustředila na možnost redukce rozsahu a dávky radioterapie. Několik randomizovaných studií prokazuje, že není rozdíl mezi výsledky EF a IF radioterapie po určité chemoterapii: Zittoun v r. 1985 neprokázal u 335 pacientů, léčených EF 40 Gy nebo IF 40 Gy radioterapií po 6 cyklech MOPP, po 6 letech rozdíl v přežití bez známek onemocnění, ani v celkovém přežití (57). Milánská skupina prokázala na skupině se 103 pacienty, že není po 4 letech rozdíl mezi výsledky léčby IF nebo TNI (30 - 36 Gy) po 4 cyklech ABVD (45). Z analýzy studie HD8 DHSG vyplývá, že není rozdíl ve výsledcích léčby pacientů léčených EF nebo IF radioterapií (30 Gy + 10 Gy postiž. oblast) po chemoterapii 2x COPP + ABVD, (17). V literatuře lze vyhledat četné retrospektivní studie účinku dávky samotné radioterapie (53). Za standardní dávku zaručující lokální kontrolu onemocnění byla považována dávka 40 Gy. Jen málo prací srovnává účinky různé dávky radioterapie po chemoterapii. Analýzou minulých studií DHSG (HD1, HD5) byly stanoveny tři kolektivy pacientů s intermediárními stadii onemocnění (celkem 257 pac.), kterým byla po chemoterapii 2x COPP + ABVD aplikována radioterapie EF 20, 30, 40 Gy (bulky disease byla ve všech případech ozařována dávkou 40 Gy). Bylo zjištěno, že dávka 20 Gy je rovnocenná dávkou 40 Gy v EF po 4 cyklech moderní polychemoterapie (37). Studie léčby HD u dětí prokázaly, že lze redukovat dávku dle rozsahu chemoterapie na 20 - 25 Gy IF, aniž by byly zhoršeny výsledky léčby (48). Za standard v nových terapeutických postupech je nyní považována dávka 30 Gy. Vzhledem k výše zmíněným studiím je však prospektivně testován účinek radioterapie 20 Gy IF po efektivní chemoterapii - studie DHSG HD10, HD11 (19). Očekává se, že redukce radioterapie (dávky a rozsahu) povede k výraznému snížení dlouhodobých následků léčby (pulmonálních, kardiálních a zvláště sekundárních neoplázií).

Pozn.: Radioterapie EF (extended field): ozáření rozšířeného, velkého pole (postižené oblasti lymfatických uzlin + oblastí sousedních), např. plášťové pole - ozáření nadbráničních uzlinových oblastí, obrácené Y ozáření podbráničních uzlinových oblastí, TNI - total nodal irradiation - ozáření všech lymfatických oblastí včetně sleziny (STNI). **Radioterapie IF (involved field)** - ozáření pouze postižené oblasti uzlin. **Bulk (bulky disease)** - masivní postižení lymfatické uzliny, je-li její průměr > 5 cm, ev. paket uzlin s průměrem > 5 cm (údaje DHSG).

Léčba pokročilých stadií

Pokročilými stadii HD se rozumí obecně stadium IIIB a IV. Většinou je k nim přiřazováno stadium IIB s minimálně jedním z následujících rizikových faktorů (velký mediastinální nádor, masivní postižení sleziny nebo extranodální postižení) a stadium IIIA s minimálně jedním rizikovým faktorem. Výsledky léčby pokročilých stadií byly doposud neuspokojivé. Po 5 letech je FFTF (freedom from treatment failure - období bez selhání léčby) 45 - 55 % a SV (survival - přežití) okolo 65 %. Jak vyplývá z nízkých hodnot SV je u těchto pacientů účinnost záchranné léčby malá. Proto je právě zde důležité zlepšit strategii primární léčby (viz graf č. 2).

období 1970 (17).



Chemoterapeutické režimy používané v léčbě pokročilých stadií HD:

MOPP (mustargen, oncovin, procarbazin, prednison) - tato kombinovaná chemoterapie kterou začal používat DeVita v šedesátých letech se ukázala účinnou právě u pokročilých stadií HD. Měla výrazně lepší efekt než do té doby používaná léčba jedním cytostatikem nebo radioterapií (21).

ABVD (adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin). Různé modifikace chemoterapie MOPP nezlepšily výsledky léčby. Teprve toto schema s nezkříženou rezistencí, vyvinuté Bonadonnou v 70. letech, rozšířilo léčebné možnosti. Pacienti, kteří recidivovali po léčbě MOPP nebo po jejich modifikacích, byli účinně léčeni pomocí ABVD (5). Canellos prokázal v randomizované studii, že ABVD je účinnější než MOPP (CR 82 % a 67 %), (10). FFTF bylo po 5 letech 61 % a 50 %. Tedy ABVD nebo ABVD alternující s MOPP bylo považováno za standardní terapii Hodgkinovy choroby (6).

Hybridní režimy: Četné studijní skupiny používaly v léčbě „hybridních schemat“, ve kterých byla kombinována všechna účinná cytostatika v každém cyklu chemoterapie, s předpokladem, že takto bude potlačen vznik nádorové rezistence. Velké randomizované studie však větší účinnost MOPP/ABV a podobných hybridních schemat proti klasickému alternujícímu schématu MOPP/ABVD nebo samotnému ABVD neprokázaly (12, 54).

Eskalace dávky. Z retrospektivních analýz vyplývá, že intenzita dávky koreluje s výsledky léčby (13, 26, 37).

V posledních letech byly úspěchy dosaženy zvýšením absolutní dávky nebo intenzity dávky cytostatik. Chemoterapií s intenzifikací dávky cytostatik je např. schema **Stanford V** (doxorubicin, vinblastin, mustargen, etoposid, vincristin, bleomycin, prednison) + radioterapie IF 36 Gy (31). Chemoterapie trvá jen 12 týdnů ve srovnání s 6 - 8 měsíci standardní terapie (MOPP/ABVD). Pětileté výsledky této léčby jsou velmi dobré: FFS (failure free survival - přežití bez selhání léčby) = 89 %, SV (survival - celkové přežití) = 96 % (32). Jedná se však o nerandomizovanou studii s relativně malým počtem pacientů (121). V současné době jsou připraveny v USA randomizované studie srovnávající Stanford V s chemoterapií ABVD.

DHSG vyvinula počátkem 90. let intenzifikovanou chemoterapii **BEACOPP** (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison). K chemoterapii COPP/ABVD bylo přidáno další cytostatikum: etoposid. Dacarbazin a vinblastin nebyl použit. Ve studii DHSG HD9 (1993 - 1998) bylo toto schema v bazální (intenzifikace času) a eskalované formě (intenzifikace času a dávky) srovnáváno s doposud zlatým standardem (COPP/ABVD). V eskalovaném rameni byl pro snížení hematologické toxicity aplikován G - CSF (granulocyte colony-stimulating factor - růstový faktor neutrofilních granulocytů). Ozařují se jen iniciační oblasti „bulky disease“ a reziduální tumory (14). Do studie bylo do konce 02/98 randomizováno 1300 pacientů. Přežití bez příznaků onemocnění (FFTF - freedom from treatment failure) je signifi-

kančně vyšší u pacientů léčených eskalovaným schématem BEACOPP(C) než tímto schématem v bazální formě (B) a COPP/ABVD (A): FFTF A = 69 %, B = 79 %, C = 88 %. Celkové přežití SV (survival) neprokazuje zatím žádný signifikantní rozdíl COPP/ABVD (86 %) proti bazálnímu BEACOPP (90%), avšak rozdíl je již signifikantní oproti eskalované formě (91 %). V této studii bylo dosaženo 19 % zlepšení přežití bez příznaků onemocnění, což je způsobeno nízkým procentem progresí onemocnění (A = 12 %, B = 8 %, C = 2 %). Medián sledování pacientů z posledního hodnocení (02/99), který je k dispozici je 28 měsíců (15, 16, 18, 39, 49).

Další, velmi důležitou a nezodpovězenou otázkou je časná identifikace pacientů, kteří po terapii recidivují (41, 47). Hasenclever uvádí v mezinárodní studii zaměřené na **definování prognostického indexu u pokročilé HD 7 rizikových faktorů, které mají význam pro prognózu pacienta**. Přítomnost každého z nich zhoršuje prognózu o 7 - 8 % při 5 letech sledování. Jsou to: věk 45 let, mužské pohlaví, stadium IV, albumin < 40g/l, hemoglobin < 10.5 g/dl, počet leukocytů > 15 . 10⁹/l, počet lymfocytů < 0.6 . 10⁹/l nebo 8% (27).

Srovnají-li se výsledky léčby pacientů se 4 a více rizikovými faktory léčenými standardní chemoterapií COPP/ABVD s výsledky pacientů léčených chemoterapií BEACOPP, je patrný výrazný rozdíl. Standardní terapie výrazně diskriminuje prognosticky nevýhodnou skupinu. Chemoterapie BEACOPP snižuje význam prognostických faktorů (20). Přestože Stanford V je významným protokolem zlepšujícím prognózu pacientů s pokročilými stadii HD, má horší výsledky u pacientů s třemi a více rizikovými faktory. Právě pro tyto pacienty, dříve s bezvýhodnou prognózou, je chemoterapie eskal. BEACOPP efektivní. Toto je patrné právě na nízkém počtu progresí onemocnění (snížení o 10 %), (20).

Radioterapie pokročilých stadií HD. Význam radioterapie v pokročilých stadiích HD je sporný. Toto prokázala meta-analýza 1740 pac. z IDHD léčených ve 14 studiích, které srovnávají výsledky pacientů léčených standardní polychemoterapií s následnou radioterapií a bez ní. Bylo zjištěno, že pacienti léčení chemo-radioterapií mají dokonce horší celkové přežití než pacienti léčení pouze chemoterapií (častější vznik dlouhodobých následků léčby), (38). Proto je nyní uvažováno o redukci radioterapie.

Současná studie DHSG pro pokročilá stadia HD12 je zaměřená na redukci toxicity při zachování výborných výsledků léčby eskalované formy chemoterapie BEACOPP + radioterapie. Randomizuje pacienty do čtyř ramen, BEACOPP eskal. 8 cyklů s a bez radioterapie iniciální bulky disease a reziduálních tumorů, BEACOPP eskal. 4 cykly + BEACOPP baz. 4 cykly s a bez radioterapie - viz tab. č. 1 (19). Některými evropskými skupinami jsou připravovány randomizované studie srovnávající nový standard DHSG - chemoterapii eskal. BEACOPP s chemoterapií ABVD, uznávanou doposud jako „zlatý standard“. Francouzská skupina GELA (Groupe d'études des lymphomas de l'adulte): 4x BEACOPP eskal. + 4x BEACOPP baz., italské skupiny: 2x BEACOPP eskal. + 6x BEACOPP baz. proti ABVD.

Léčba recidiv

Pacienti s recidivou po radioterapii mají být léčení 8 cykly polychemoterapie (analogicky léčbě pokročilých stadií). Obvyklými schématy (MOPP/COPP/ABVD) je dosaženo 50 - 80 % dlouhodobých remisí. Vhodné je v těchto případech nyní použití chemoterapie eskalované BEACOPP.

Pacienti s recidivou onemocnění po chemoterapii lze rozdělit do 3 rizikových skupin. Dlouhodobé remise jsou u pacientů s primárně progresivním onemocněním (nebylo u nich nikdy dosaženo kompletní remise, ev. progresse nastala do 3 měsíců po skončení léčby) po agresivní záchranné léčbě pozorovány jen zřídka (35, 56). U pacientů s časnou recidivou (kompletní remise kratší než jeden rok) je počet dlouhodobých přežití nižší než 10 % (35) a u pacientů s pozdní recidivou (kompletní remise trvala déle než jeden rok) se pohybují literární údaje mezi 30 - 60 %. Při pou-

Tabulka č. 1: Nová (4.) generace studijních protokolů primární léčby Hodgkinovy choroby.

rameno	HD10 I, II bez RF	HD11 I, IIA s RF a-d IIB d RF cd	HD12 IIB s RF ab, III, IV
A standard	4x ABVD + 30 Gy IF	4x ABVD + 30 Gy IF	8x BEACOPP esk. + 30 Gy bulk, rez. tu
B	4x ABVD + 20 Gy IF	4x ABVD + 20 Gy IF	8x BEACOPP esk. 0 Gy
C	2x ABVD + 30 Gy IF	4x BEACOPP + 30 Gy IF	4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. + 30 Gy bulk, rez. tu
D	2x ABVD + 20 Gy IF	4x BEACOPP + 20 Gy IF	4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. 0 Gy

Rizikové faktory (RF):

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

žití HDT (high dose therapy - vysokodávkovaná chemoterapie) + ASCT (autologous stem cell transplantation - autologní transplantace periferních kmenových buněk) u vybraných skupin pacientů bylo dosaženo až 80 % kompletních remisí a 5 leté přežití mezi 30 - 65 % V těchto studiích bylo prokázáno, že HDT je účinná jen u pacientů s chemosenzitivními recidivami a ne u primárně progresivních onemocnění (1,4). Studie DHSG HD R1 (1993 - 1998, 161 pacientů) randomizovala pacienty do skupiny léčené 4 cykly konvenční záchranné léčby a 2 cykly této léčby následované HDT + ASCT (46). Tato studie prokázala statisticky významně lepší výsledky chemosenzitivních pacientů ve skupině s HDT+ ASCT co se týče přežití bez příznaků onemocnění, rozdíl v dlouhodobém přežití však zatím není signifikantní.

Závěr

Změny zaznamenala i diagnostika HD. Za obsolentní je nyní považována laparotomie, za nutnou se nepovažuje bipedální lymfografie. Význam galiové lymfografie a pozitronové emisní tomografie (PET) je třeba prokázat v rámci kontrolovaných studií. Význam má sonografie krku a břicha, CT krku, hrudníku, břicha a pánve, ve speciálních případech magnetická rezonance. Redukce diagnostických postupů na nejnútnejší minimum představuje vedle zlevnění terapie značné snížení zátěže pacienta (17).

Standardní léčbou pro počáteční a intermediární stadia je v současné době kombinace chemoterapie s radioterapií IF 20 - 30 Gy. U pacientů s počátečními stadii je vhodná málo toxická chemoterapie (např. ABVD nebo EBVP), u pacientů s intermediárními stadii je nutná účinná chemoterapie, např. ABVD. Pro pokročilou HD je nezbytná léčba obsahující antracykliny (např. ABVD nebo BEACOPP). Účinek léčby zvyšuje přiměřená intenzifikace času a dávky chemoterapie (s podporou růstových faktorů). V současné době není identifikovaná skupina pacientů „s vysokým rizikem“, kteří by byli indikováni k HDT + ASCT v první remisi.

Otevřenou otázkou zůstává pro pacienty počátečních a intermediárních stadií: intenzita chemoterapie a radioterapie, kvalita života po kombinované chemo - radioterapii, prognóza pacientů s relapsy po této léčbě. Pro pacienty s počátečními stadii je stále otázkou volba chemoterapie s nejnižší toxicitou. Pro pacienty s intermediárními stadii je významné, zda má být použito intenzivnější chemoterapie, např. BEACOPP. Pro pacienty s pokročilou HD: jaká je neúčinnější léčba, její optimální intenzita (čas, dávka, rytmus, trvání), redukce akutní a dlouhodobé toxicity. Velmi důležitou otázkou je nezbytnost radioterapie po intenzivní chemoterapii pokročilých stadií HD. Nejlepší strategií léčby léčby progresí a relapsů HD je prevence selhání primární léčby, což potvrzují výsledky chemoterapie BEACOPP (18).

Další pokrok v léčbě HD je možný jen v rámci velkých multicentrických studií, které jsou rychle schopny ověřit novou strategii na velkých počtech pacientů (44).

Literatura

- Armitage, J. O.: Treatment strategies for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 6, 1995: s. 517 - 518.
- Bartlett, N. L., Rosenberg, S. A., Hoppe, R. T. et al.: Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced - stage Hodgkin's disease. A preliminary report. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995: s. 1080 - 1088.
- Bates, N. P., Williams, M. V., Bessel, E. M. et al.: Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycin, and methotrexate with involved - field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: A British National Lymphoma Investigation pilot study. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994: s. 288 - 296.
- Biermann, P. J., Vose, J. M., Armitage, J. O.: Autologous transplantation for Hodgkin's disease: coming of age? *Blood*, 5, 1994: s. 1161 - 1164.
- Bonadonna, G., Zucali, R., Monfardini, S. et al.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazol carboximid versus MOPP. *Cancer*, 36, 1975: s. 222 - 259.
- Bonadonna, G., Valagussa, P., Santoro, A.: Alternating non-crossresistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann. Intern. Med.*, 104, 1986: s. 739 - 746.
- Bonfante, V., Santoro, A., Viviani, S. et al.: ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Sem. Oncol.*, 19, 1992: s. 38 - 44.
- Brice, P., Tredaniel, J., Monsuez, J. et al.: Cardiopulmonary toxicity after three courses of ABVD and mediastinal irradiation in favorable Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 2, 1991: s. 73 - 76.
- Canellos, G. P., Propert, K., Cooper R. et al.: MOPP vs. ABVD vs. MOPP alternating with ABVD in advanced Hodgkin's disease: a prospective randomized GALB trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 7, 1988, s. 230 - 238.
- Canellos, G. P., Anderson, J. R., Propert, K. et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N. Engl. J. Med.*, 327, 1992: s. 1478 - 1484.
- Carde, P., Hagenbeek, A., Hayat, M. et al.: Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early - stage Hodgkin's disease. The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993: s. 2258 - 2272.
- Connors, J. M., Klimo, P., Adams, M. et al.: MOPP/ABV hybrid versus alternating MOPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 11, 1992: s. 317 - 322.
- Diehl, V.: Dose escalation study for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann. Hematol.*, 66, 1993: s. 139 - 140.
- Diehl, V.: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: Therapiestudien für Erwachsene, 3. Auflage, Köln, 1. Mai 1995.
- Diehl, V., Franklin, J., Hasenclever, D. et al.: BEACOPP, a new dose - escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced - stage Hodgkin's Lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998: s. 3810 - 3821.
- Diehl, V., Franklin, J., Hasenclever, D. et al.: BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 9, 1998: s. 67 - 71.
- Diehl, V., Wolf, J., Walsche R., et al.: Die Therapie des Morbus Hodgkin. *Internist*, 39, 1998: s. 917 - 926.
- Diehl, V., Sieber, M., Franklin, J., et al.: Dose escalated BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease: promising results of the fourth interim analysis of the HD9 trial. *Ann. Oncol.*, 10, 1999, Abstr. 061: s. 22.
- Diehl, V.: German Hodgkin Study Group. Study protocols for primary treatment (HD10, HD11, HD12), Third Edition, May 1999, Cologne.
- Diehl, V.: Ergebnisse der HD9 - Studie: BEACOPP - der neue Standard beim Morbus Hodgkin? *Der Onkologe (Beilage)*, 4, 1998: s. 1 - 3.
- DeVita, V. T., Simon, R. M., Hubbard, S. M. et al.: Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP - treated patients at the National Cancer Institute. *Ann. Intern. Med.*, 92, 1980: s. 587 - 595.
- Duggan, D., Petroni, G., Johnson, J. et al.: MOPP/ABV vs. ABVD for advanced Hodgkin's disease - preliminary report of GALB 8952 (with SWOG, ECOG, NCIC). *Proc. Am. Soc. Oncol.*, 16, 1997, 12a.
- Goodman, L. S., Wintrobe, M. M., Dameshek, W. et al.: Nitrogen mustard therapy. *J. Am. Med. Assoc.*, 132, 1946: s. 126 - 132.
- Hagenbeek, A., Carde, P., Noordijk, E. et al.: Prognostic factor tailored treatment of early stage Hodgkin's disease. Results from a prospective randomized phase III clinical trial in 762 patients (H 7 study). *Blood*, 90, 1997: 2603 (abstr).
- Hancock, S. L., Tucker, M. A., Hoppe, R. T.: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 1993: s. 25 - 31.
- Hasenclever, D., Löffler, M., Diehl, V.: Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 7, 1996, Suppl 4: s. 95-98.
- Hasenclever, D., Diehl, V.: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1998: s. 1506 - 1516.
- Henry-Amar, M.: Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database of Hodgkin's Disease. *Ann. Oncol.*, 3, 1992: s. 117 - 128.
- Hirsch, A., Els, N. V., Strauss, D. J. et al.: Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996: s. 1297 - 1305.
- Hoppe, R. T.: Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. *Sem. Oncol.*, 6, 1990: 704 - 715.
- Horning, S. J., Rosenberg, S. A., Hoppe, R. T.: Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. An update. *Ann. Oncol.*, 7, 1996: s. 105 - 108.
- Horning, S. J.: Brief chemotherapy (Stanford V) and involved field radiotherapy are highly effective for advanced Hodgkin's disease. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 17, 1998: s. 59, 16a.
- Horning, S. J., Hoppe, R. T., Hancock, S. L., Rosenberg, S.A.: Vinblastine, bleomycin and methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 6, 1998: s. 1822 - 1831.
- Longo, D. L.: The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Sem. Oncol.*, 17, 1986: s. 716 - 735.
- Longo, D. L., Duffey P. L., Young R. C., et al.: Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability of cure. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992: s. 210 - 216.
- Löffler, M.: Rationale for moderate dose escalation of primary chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncol. Rev.*, 12, 1997: s. 9 - 10.
- Löffler, M., Diehl, V., Pfreundschuh, M. et al.: Dose response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997: s. 2275 - 2287.
- Löffler, M., Brosteanu, O., Hasenclever, D. et al.: Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 16, 1998: s. 818 - 829.
- Marková, J., Malinová, B., Střiteský, J., Diehl, V.: Léčba pokročilých stadií Hodgkinovy choroby podle protokolu Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG). *Naše zkušenosti a výsledky. Klin. Onkol.*, 11, 1998: s. 50 - 54.
- Nordijk, E. M., Carde, P., Mandard, A. M. et al.: Preliminary results of the EORTC - GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 5, 1994: s. 107 - 112.
- Proctor, S. J., Taylor, P. R. A.: Classical staging of Hodgkin's disease is inappropriate for selecting patients for clinical trials of intensive therapy: the case for the objective use of prognostic factor information in addition to classical staging. *Leukemia*, 7, 1993: s. 1911 - 1916.
- Pawlowski, A., Maxchio, M., Santarelli, M. T. et al.: Randomized trial of radiotherapy vs. chemotherapy plus radiotherapy for stage I - II Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, 80, 1988: s. 1466 - 1473.
- Radford, J. A., Cowan, R. A., Ryder, W. D. J. et al.: Four weeks of neo-adjuvant chemotherapy significantly reduces the progression rate in patients treated with limited field radiotherapy for clinical stage (CS IA/IIA) Hodgkin's disease. Results of a randomised pilot study. *Ann. Oncol.*, 7, 1996: 66 (abstr).
- Reuss, K., Engert, A., Tesch, H., Diehl, V.: Current clinical trials in Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 7, 1996: s. 109 - 113.
- Santoro, A., Bonfante, V., Viviani, S., et al.: Subtotal nodal (STNI) vs. involved field (IFRT) irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 15, 1996: 1271 (abstr).
- Schmitz, N., Sextro, M., Hasenclever, D. et al.: HD-R1: first results of a randomized trial comparing aggressive chemotherapy with high-dose therapy (HDT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in first patients with chemo-sensitive relapse of Hodgkin's disease. *Blood*, 10, 1997: 115a.
- Strauss, D. J., Gaynor, J. J., Myers, J. et al.: Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate - dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.*, 8, 1990: s. 1173 - 1186.
- Schellong, G.: The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. *Ann. Oncol.*: 7, 1996: s. 67 - 72.
- Tesch, H., Diehl, V., Lathan, B. et al.: Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 92, 1998, 8: 12: s. 4560 - 4567.
- Tubiana, M., Henry - Amar, M., Carde, P. et al.: Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I a II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964 - 1987. *Blood*, 73, 1989: s. 47 - 56.
- Tucker, M. A., Coleman, C. N., Cox, R. S. et al.: Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 318, 1988: s. 76 - 81.
- Valagussa, P., Santoro, A., Bonadonna, G.: Thyroid, pulmonary, and cardiac sequelae after treatment for Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 3, 1992: s. 111 - 115.
- Vijakumar, S.: What dose in Hodgkin's disease? A review of dose-response data. *Onkologie*, 15, 1994: s. 190 - 196.
- Viviani, S., Bonadonna, G., Santoro, A. et al.: Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease. Ten-year results. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996: s. 1421-1430.
- Wolf, J., Schellong, G., Diehl, V.: Breast Cancer Following Treatment of Hodgkin's Disease - More reasons for Less Radiotherapy? *Eur. J. Cancer*, 33, 1997: s. 2293 - 2294.
- Wolf, J., Engert, A., Diehl, V.: Issues in the treatment of Hodgkin's disease. *Curr. Opin. Oncol.*, 10, 1998, s. 396 - 402.
- Zitoun, R., Audebert, A., Hoerni, B. et al.: Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 3, 1985: s. 207 - 214.

PROBLÉM DIFERENCIÁLNEJ DIAGNÓZY A LIEČBY WALDENSTRÖMOVEJ MAKROGLOBULINÉMIE

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF WALDENSTRÖM MACROGLOBULINAEMY

¹SAKALOVÁ, A., ²ŠKULTÉTY, J., ³ŠKULTÉTYOVÁ, D., ⁴MISTRÍK, M., ⁴GAŽOVÁ, S., ⁴CHABROŇOVÁ, I.

¹SLOVENSKÁ POSTGRADUÁLNA AKADEMIA MEDICÍNY, BRATISLAVA

²I.CHIRURGICKÁ KLINIKA FN, BRATISLAVA

³SLOVENSKÝ ÚSTAV SRDCOVO-CIEVNYCH CHORÔB, BRATISLAVA

⁴KLINIKA HEMATOLÓGIE A TRANSFUZIOLÓGIE FN, BRATISLAVA

Súhrn: Podáva sa prehľad súčasných poznatkov o Waldenströmovej makroglobulinémii ako zriedkavej podskupiny difúzných nehodgkinových lymfómov (imunocytómov). Tento proces sa klinicky prejavuje IgM paraproteínémiou, refrakternou anémiou, slizničnými krvácami, lymfadenopatiou, vaskulitídou a hyperviskóznym syndrómom. Podmieňuje ho zhubná proliferácia B lymfocytov intermediárnej zrelosti a lymfoplazmatických buniek so zablokovaním ich apoptózy. Na základe dlhodobého sledovania súboru 44 chorých autori zdôrazňujú, že má v porovnaní s inými lymfómami s nízkym rizikom kratší medián prežitia (55-59 mesiacov) a vysoký výskyt karcinómu. Upozorňujú na správnu diferenciálnu diagnózu (maligné reaktívne IgM paraproteínémie pri karcinómoch, benigné - idiopatické, autoimúne). V uvedenom súbore sa karcinóm zistil v 15,9% (najmä karcinóm pľúc, žalúdka, čreva).

Kľúčové slová: Waldenströmova makroglobulinémia, lymfoprolifera tívny syndróm, IgM paraproteínémie, imunocytóm

Summary: Waldenström macroglobulinaemy is a rare subgroup of diffuse non-Hodgkin lymphomas (immunocytomas). This process clinically demonstrates IgM paraproteinaemy, refractory anemia, mucosal bleedings, lymphadenopathy, vasculitis and hyperviscosity syndrome. It is caused by malignant proliferation of intermediary mature B-lymphocytes and of lymphoplasmatic cells with apoptosis block. According to the long-term follow-up of 44 patients, a shorter survival median in comparison (55-59 months) with other lymphomas and higher incidence of cancer are stressed. The authors emphasize the correct differential diagnosis /malignant reactive IgM paraproteinaemias in cancer (benign - idiopathic, autoimmune). In this group of patients, cancer was found in 15.9% (mostly lung, stomach and gut cancer)

Keywords: Waldenström macroglobulinaemy, lymphoproliferative syndrome, IgM paraproteinaemy, immunocytoma

V r. 1944 Waldenström ako prvý opísal klinický obraz makroglobulinémie (WM). Tento zriedkavý proces sa vyskytuje približne v 2% hematologických zhubných procesov a podmieňuje ho zhubná monoklonálna transformácia B lymfocytov. Klinicky sa prejavuje anémiou, paraproteínémiou IgM, lymfadenopatiou, splenomegaliou. Strata na váhe, slabosť, časté krvácania do slizníc a kože, periférna neuropatia, vaskulitída a syndróm zvýšenej viskozity sa pridružujú v priebehu niekoľkých mesiacov (aj rokov) a zapríčínajú orgánové komplikácie (tab.1). WM sa zaraďuje do skupiny imunocytómov - difúzných podtypov Nehodgkinových lymfómov (NHL). V dreňi sú zmnôžené lymfoplazmocytoïdné bunky a plazmatické bunky, ktoré spolu produkujú IgM paraproteín (asi v 95 %). WM možno považovať z cytologického obrazu za hybrid lymfómového procesu s myelómovým ale je samostatnou nozologickou jednotkou NHL s klinickými znakmi hemoblastózy, pripomínajúcej niekedy CLL alebo začínajúci mnohopočetný myelóm (MM). (1,2)

Pri historickom sledovaní vývoja poznatkov o NHL je potrebné zdôrazniť, že ich počet v súčasnosti narastá a súvisí s patologickou imunitnou odpoveďou organizmu na faktory vonkajšieho prostredia, pričom nemožno vylúčiť aj genetickú predispozíciu. Morfológické klasifikácie lymfómov v sedemdesiatych rokoch vystriedali imunologické klasifikácie (Kiel-ska a najnovšia REAL - Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms). Ich základom je

imunofenotypizácia membránových receptorov na dreňových a cirkulujúcich lymfocytoch prietokovou cytometriou s použitím monoklonálnych protilátok.

Tab. 1: Klinické príznaky a orgánové zmeny u chorých s Waldenströmovou makroglobulinémiou

anémia	90 %
trombocytopenia	50 %
slabosť	41 %
krvácania	31 %
strata na váhe	18 %
periférna neuropatia	12 %
hyperviskóznny sy	10 %
infekcie	8 %
bolesti v kostiach	4 %
Raynaudov sy	3 %
asymptomatický priebeh	9 %
IgM paraproteín >10g/l	70 %
hepatomegalia	41 %
splenomegalia	40 %
infiltrácia kostnej drene	90 %
hypoplázia kostnej drene	10 %
uzlinový sy	36 %
retinopatia	29 %
vaskulitída a kožná purpura	13 %
polyradiculoneuritis	18 %
kryoglobulinémia	5 %

Paladini et al. 1986, (13)

Sakalová et al. 1994 (6)

Tab. 2: „Working“ klasifikácia non-Hodgkinových lymfómov

	B-NHL
Nízke riziko I	CLL/ML z malých Ly lymfoplazmocytový lymfóm (Waldenströмова makroglobulinémia) leukémia „hairy-cell“ splenickej malobunkový lymfóm lymfóm z marginálnej zóny z folikulového centra extranodálny lymfóm typu MALT (mucosa associated lymphatic tissue)
Stredné riziko II	polymfocytová leukémia plazmocytóm (MM) veľkobunkový a zmiešaný lymfóm (z marginálnej zóny a folikulový)
Vysoké riziko III	imunoblastový (difúzny) lymfóm tymóm „Burkitt-like“ lymfóm lymfoblastový lymfóm Burkittov lymfóm plazmocefalárna leukémia

(Internat. Lymphoma Study
Group, Blood 87, 1997, 3909)

Klasifikácie v rukách skúseného patológa a klinika umožňujú triedenie NHL na kategóriu s dobrou prognózou (indolentných), intermediárnych (agresívnych) a vysoko agresívnych lymfómov. (tab.2) Z prognostického hľadiska sú dôležité aj ďalšie faktory (vek, hodnoty IgM, infekcie, orgánové poruchy) určujúce vyhladky na vyliečenie resp. na dĺžku remisie. Imunohistochemické štúdie Bartla a Burkhardta (1984) a ďalších (4,5) delia imunocyty podľa cytologického typu v kostnej dreni na skupinu s proliferáciou lymfoidnou, lymfoplazmocytoidnou ale najčastejšie je lymfoplazmocytový. Polymorfny a imunoblastový variant môžu mať charakter agresívneho lymfómu s postihnutím lymfatických uzlin a extranodálnym šírením najmä v oblasti orbitálnej, bukálnej, slinných žliaz, kože a gastrointestinálnych orgánov.

Diagnostika

Popri základných hematologických a biochemických vyšetreniach je základom cytologická a histologická diagnostika kostnej drene event. lymfatickej uzliny. Infiltráty môžu mať charakter lymfocytový, lymfoplazmocytový alebo lymfoplazmocytoidný. Môže sa však zistiť v niektorých prípadoch iba tzv. suchý náter, pretože nádorové bunky v dreni vzájomne adherujú a tvoria ložiskovité infiltráty.

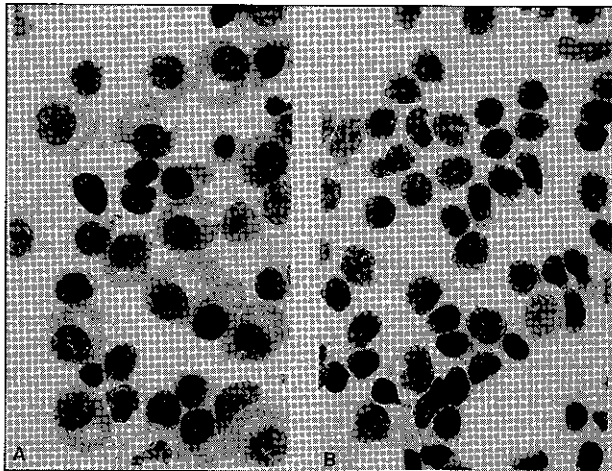
Lymfoplazmocytoidné bunky sa podobajú lymfocytom ale majú nepravidelný tvar a bohatšiu bazofilnú cytoplazmu. Pri WM sa častejšie vyskytujú mikroplazmocity s okrúhlym kondenzovaným jadrom, chromatinom a chudobnejšou bazofilnou cytoplazmou ale môžu mať aj asynchróniu dozrievania podobne ako pri MM. (obr.1) Zvýšená intracytoplazmatická tvorba IgM sa môže dokázať imunoperoxidázovou reakciou ale najčastejšie sa používa imunofluorescenčný dôkaz. Imunologickou fenotypizáciou sa na membránach dokáže prítomnosť receptorov pre B ly (pozitívna väzba s monoklonovou protilátkou CD19,20,21,23,24, resp. pre plazmatické bunky (CD38 a CD138).

Okrem cytologickej a imunohistochemickej diagnostiky sa v diagnostike využívajú cytogenetické vyšetrenia, PCR metódy a neinvazívne metódy pre posúdenie orgánového postihnutia. (6,7)

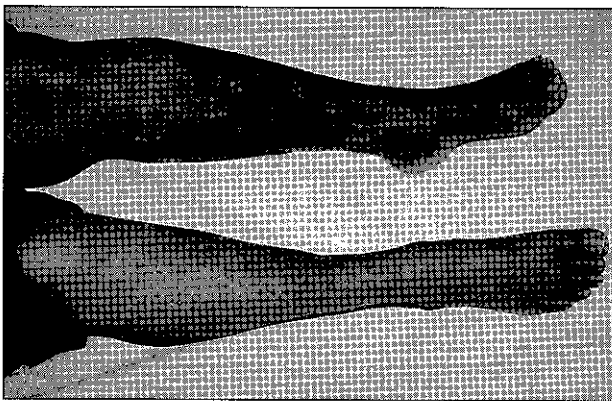
Problém variability WM súvisí so skutočnosťou, že tieto nádory vznikajú z nádorovej transformácie B buniek zodpovedajúcich za humorálnu odpoveď organizmu, počnúc od sekrécie cytokínov, od adhezívnych kontaktov T a B lymfocytov s glykoproteínovými receptormi stromálnych buniek a iných tkanív. Práve imunocyty sú takouto „medzistanicou“ infor-

Obr. 1: Histologické podtypy pri Waldenströmovej makroglobulinémii

A Typ lymfoplazmocytový
Zmnožené plazmocity (niekedy so znakmi asynchrónie dozrievania) vyžadujú dif. dg. vylúčenie mnohopočetného myelómu.
B Typ lymfoplazmocytoidný
Popri lymfocytach sú zmnožené bunky lymfoplazmocytoidné (veľkosťou podobné lymfocytom, majú nepravidelný tvar a bazofilný lem cytoplazmy).



Obr. 2: Obráz vaskulitídy a postrombotického syndrómu u 56ročnej pacientky s IgM paraproteinémiou a kryoglobulinémiou. Dlhodobé zlepšenie sa dosiahlo po enzymoterapii (Wobenzym).



mácií pre špecifickú humorálnu odpoveď na antigén. Opakované antigénové stimulácie určitého klonu lymfocytov (vírusové, bakteriálne, chemické, fyzikálne) môžu viesť ku monoklonovej transformácii B lymfocytov a vzniku CLL, NHL, MM, autoimúneho procesu resp. reaktívneho lymfoproliferatívneho syndrómu s paraproteinémiou.

Pri sledovaní literárnych údajov v porovnaní s inými NHL, CLL alebo MM je pomerne málo údajov o WM. Z dosiaľ najväčšieho súboru 1403 chorých s NHL, ktorý bol sledovaný v rámci multicentrického výskumu Medzinárodnej lymfómovej štúdie v 9 centrách (USA, Európa, 1997) sa LP imunocytóm zistil iba u 16 chorých (1,2%) s mediánom prežitia 55 mesiacov. V ďalších súboroch sa hodnotia iba malé počty chorých s WM resp. sa poukazuje na závažné kazuistiky. (3)

V klinickej praxi môže nastať diagnostický omyl medzi WM a syndrómom monoklonovej gamapatie nejasného významu (MGUS) z tých dôvodov, že začiatok WM je často asymptomatický. Na WM poukazuje vysoká FW, IgM paraproteín (najčastejšie kappa) v hodnotách nad 15 g/l (medián 29,3 ± 10,5), podkožné a slizničné krvácania, anémia, lymfadenopatia. Tieto sa zistia niekedy náhodne. Pri progresii ochorenia sa zvyrazňuje slabosť, strata na váhe, časté infekty (z deficitu polyklonálnych Ig), recidivujúce vaskulitídy, trombózy dolných končatín, senzomotorická neuropatia, Raynaudov syndróm, hepatosplenomegalia alebo príznaky z hyperviskózneho synd-

rómu. (obr.2) V klinickej praxi môže nastať omyl v tom, že IgM paraproteínemia sa jednoznačne posúdi ako WM bez vylúčenia reaktívnej IgM paraproteínemie pri nádorovom procese (paraneoplastická). (6,7)

Diferenciálna diagnóza

Pri súčasnom zvýšenom výskyte karcinómov a hemoblastóz je nutné každú monoklonovú gamapatiu ale najmä typ IgM kompletne vyšetriť a z dif. dg. hľadiska rozhodnúť medzi reaktívnou (karcinóm, autoimúnne procesy), benignou (MGUS) a malignou (NHL, imunocytóm, WM, MM). (tab.3,4) (10,15)

Príčinou paraproteínemii pri maligných procesoch je patologická protilátková odpoveď B ly na nádorový antigén ale aj autokrinná aktivita nádorovej bunky, ktorá sekréciou tumor nekrotizujúceho faktora (TNF alfa), interleukínov (najmä IL 1,6) stimuluje ich zvýšenú proliferáciu a diferenciáciu lymfocytov na imunocyty. (8,9) V kaskáde cytokínov dôležitú úlohu zastáva transforming growth factor - beta (TGF beta), ktorý reguluje a antagonisticky pôsobí na rastové faktory, TNF alfa, IL 6 a podporuje fibrózu kostnej drene. TGF beta inhibuje normálnu imunitnú odpoveď, môže sa podieľať na progresii nádorov stimuláciou angiogenézy alebo tvorby stromálnych buniek. (16)

Pri diferenciálnej diagnóze WM prichádzajú do úvahy predovšetkým epitelové karcinómy pľúc, tráviaceho ústrojenstva, adenokarcinóm obličky, štítnej žľazy, prostaty. Výskyt IgM reaktívnych gamapatií sa odhaduje rôzne od 1-20%. Pri hľadani príčiny je nutné upozorniť, že primárny nádor v začiatčnom štádiu môže byť utajený avšak prejavy autokrinné a parakrinné aktivity nádorových buniek (paraproteín, anémia, recidivujúce vaskulitidy, trombózy, vysoká FW, periférna neuropatia) vyžadujú kompletnú diagnostiku.

Ak sa vyskytuje MGUS vo veku pod 60 rokov (1-2 % populácie) sa pravidelne sleduje z hľadiska rizika solidných nádorov, maligného lymfómu, CLL alebo MM. MGUS vo veku nad 70 rokov sa pohybuje nad 5 % a môže súvisieť s poklesom imunitnej rovnováhy medzi T a B ly (involúcia týmusu, pokles regulačných funkcií T ly). (8)

V skupine zhubných hematologických procesov sa paraproteín IgM pomerne často vyskytuje pri CLL, pri lymfómoch z malých lymfocytov (až 100x častejšie ako u zdravých). Pri Burkittovom lymfóme v skupine 25 chorých ho našli v 50 %, zriedka sa vyskytuje pri imunoblastovom lymfóme, pri Hodgkinovom lymfóme. Výskyt plazmocytómu IgM je zriedkavý (asi u 2 %) a od WM a MGUS sa líši najmä osteolytickými zmenami. (10)

Pri akútnej leukémii alebo pri myeloproliferatívnom syndróme sa v rámci imunitných porúch môže tvoriť paraproteín IgM najmä po transplantácii kostnej drene.

Pri autoimúnnych systémových procesoch napr. reumatoidnej artritíde, chronickej hepatitíde, aplastickej anémii, perniciózne anémii, autoimúnnej hemolytickej anémii sa častejšie vyskytuje paraproteín IgG. Výnimkou je chladový typ autoimúnnej hemolytickej anémie s prítomným IgM paraproteínom, ktorý upozorňuje na možnosť asociácie anémie s CLL alebo iným NHL. Na možnosť paraproteínemie IgM treba myslieť pri AIDS, pri recidivujúcich vírusových, bakteriálnych a parazitárnych procesoch. U chorých s periférnou neuropatiou, mnohonásobnou sklerózou, myastheniou gravis, hereditárnou angioedéme sa odhaduje výskyt IgM paraproteínu asi v 5%. (tab.5) (8)

Vlastné pozorovania:

V rokoch 1979 - 1999 na Klinike hematológie a transfuziológie v Bratislave sa vytvoril súbor 44 chorých na WM, ktorý je v pomere na mnohopočetný myelóm 44 : 600 (7,3%). (tab.6) V klinickom obraze bola v dobe dg. normocytová anémia u 28 chorých (63,6%), zvýšený paraproteín IgM medzi 25 - 105 g/l u 19 chorých (43%) a medzi 5 - 25 g/l u 25 chorých (57%). Cytologický a histologický nález kostnej drene svedčiaci pre

Tab. 3: Diagnostické kritéria pre MGUS (Kyle, 1989)

paraproteín IgG < 30g/l, IgA < 20g/l IgM < 10g/l
albumín v sére: v norme
počet zrelých typov plazmatických buniek < 5 %
chýba anémia
chýba B.J. proteinúria
bez osteolytických ložísk

Tab. 4: Hodnoty paraproteínov pri tzv. benignej paraproteínemii a Waldenströmovej makroglobulinemii (Tichý, Hrnčír, 1981)

Dg	Typ	Počet	Koncentrácia
MGUS	IgG	167	13,1 ± 5,4
	IgM	27	11,0 ± 3,9
	IgA	32	11,3 ± 3,8
WM	IgM	40	29,3 ± 10,5

Tab. 5: Diferenciálna dg. paraproteínemii

1. Monoklonová gamapatia z neznámej príčiny (MGUS)
2. Maligná pri lymfoproliferatívnych procesoch mnohopočetný myelóm a jeho varianty (nesekrečný, IgD, IgE, solitárny, extramedulárny, osteosklerotický) Waldenströmová makroglobulinémia maligné lymfómy (NHL, Hodgkinov lymfóm, chron. lymfocytová leukémia) choroba z ťažkých Ig reťazcov systémová a lokalizovaná amyloidóza
3. Sekundárna pri nádorových procesoch (karcinóm žalúdka, čreva, pľúc, prostaty a pod.) autoimúnnych systémových ochoreniach (hemolytická, aplastická a perniciózna anémia, reumatická artritída, vaskulitída, trombocytopenia, cirhóza pečene, Gaucherova choroba) pri chronických vírusových a bakteriálnych infekciách z rôznych príčin (z imunodeficiencie, po transplantácii kostnej drene, mnohopočetná skleróza, myasthenia gravis, alergická dermatitída)

Tab. 6: Charakteristika súboru 44 chorých na Waldenströmovu makroglobulinémii

Vek:	22 - 78
Pohlavie:	21 žien : 23 mužov
Anémia:	28 (63,6%)
IgM: (25 - 105 g/l)	19 (43 %)
(5 - 25 g/l)	25 (57 %)
Histologický podtyp:	
lymfoplazmocytový	31 (70,4 %)
lymfoidný	9 (20,4 %)
(lymfoplazmocytoidný)	
hypoplázia kostnej drene	4 (9,2 %)
uzlinový syndróm	4 (9,2 %)
hyperviskóznny syndróm	6 (13,6 %)
výskyt karcinómu	7 (15,9 %)

počet zomrelých (1979-1999) 16/44 (36,3 %)
medián prežitia 59 mesiacov
celkové prežitie 1-15 rokov

Tab. 7: Epidemiológia a výskyt maligných lymfómov

populácia:	biela	čierna
NHL	35%	< 20%
MM	18,7%	> 33%
Hodgkinov lymfóm	13%	< 15%
Frekvencia výskytu		
Imunocytóm pomer		16,2%
WM : NHL		1 : 5
WM : MM		1 : 10

Anderson et al (14)

lymfoplazmocytový imunocytóm bol nájdený u 31 chorých (70,4%). V 4 prípadoch (9,2 %) bola nájdená hypoplastická hemopoéza a u 9 chorých (20,4 %) bola mierna lymfoidná infiltrácia.

Z ďalších klinických ukazovateľov bol prítomný syndróm hyperviskozity s potrebou odbremeňujúcich plazmaferéz v 13,6%, výrazná lymfadenopatia v subklavikulárnej oblasti s potrebou rádioterapie v jednom prípade. Latentný priebeh bol zistený u 5 (11,3%) 39 (88,7%) chorých vyžadovalo kombinovanú chemoterapiu. Pri dlhodobej chemoterapii (protokol COP, MOCCA, VMCP) a podpornej liečbe (plazmaferézy, enzýmoterapia - Wobe Mugos alebo Wobenzym) bol rozptyl prežívania od 1 roka - 15 rokov s mediánom 59 mesiacov. V etape takmer 20 rokov bol počet exitov 16/44 (36,3 %).

V súbore sa počas liečby zmenila diagnóza u 7 chorých (15,9 %) na syndróm IgM paraproteinémie pri nádoroch (2x karcinóm pľúc alebo žalúdka, 1x pečene, 1x tenkého alebo hrubého čreva).

U 1 cudzinca s AIDS a generalizovanou lymfadenopatiou bol príčinou IgM paraproteinémie sekundárny NHL.

U jednej pacientky s WM sa vyskytol ako duplicitná malignita karcinóm uteru a u ďalšej s chladovým typom hemolytickej anémie a IgM paraproteinémiou bol príčinou exitu sekundárny karcinóm žalúdka po dlhodobej liečbe cyklofosfamidom. Boli to chorí, u ktorých sa v kostnej dreni nezistila výrazná proliferácia ale iné kritéria (refrakterná anémia, 5-10x zvýšený paraproteín IgM viedli k dg. WM). V dobe diagnózy sme nádorový proces vylúčili u každého pacienta.

Diskusia

Cieľom práce je upozorniť na variabilný priebeh imunocytómov, ktoré ako podskupiny NHL majú lymfómový charakter asi v 4/5 ale v 1/5 sa môžu javiť difúznou infiltráciou kostnej drene a obrazom WM. NHL s ročným prírastkom 13,7/100.000 obyvateľov sú v súčasnosti najčastejšou skupinou hematologických procesov v bielej rase, na druhom mieste je MM a na treťom Hodgkinov lymfóm. (tab.7) V čiernej rase sa vyskytuje na prvom mieste častosti MM. V porovnaní s vysokými číslami uvedených lymfómov je výskyt samotnej WM zriedkavý (1-5 % NHL). Je však problematickým procesom, ktorý

častejšie lieči hematológ (ak sa vôbec pacient s IgM paraproteinom dispenzarizuje) než onkológ. (14)

V našom súbore v zhode s literárnymi údajmi skupina chorých na WM má medián 59 mesiacov oproti podobným podskupinám NHL v rovnakom štádiu s mediánom prežitia nad 5 rokov v 70 % a najmä veľkej skupine MM s mediánom prežitia 94 mesiacov. Je príčinou zlej prognózy iba vysoký vek alebo komplikácie, ktoré súvisia s neskorou diagnózou? Z našich skúseností sa na krátkom prežití podieľali najmä komplikácie z hyperviskózneho syndrómu a karcinóm. Aj keď najväčšiu pozornosť treba venovať vylúčeniu nádorového procesu, zvýšená FW, dokázaný paraproteín v sére ale aj latentná proteinúria (nad 250 mg/24 h) majú upozorniť na možnosť výskytu NHL, WM, MM.

Je ďalej potrebné vylúčiť syndróm tzv. benignej paraproteinémie. Ak sa vyskytne vo veku okolo 40 rokov je veľmi zriedkavý a niet bezpečných kritérií v odlíšení benignej od malignej paraproteinémie. V súbore 837 sledovaných pre MGUS na Mayo klinike (10) sa počas niekoľkých rokov až 30% transformovalo na maligný proces (MM s amyloidózou, NHL, WM). (11,12)

Žiaľ aj v našom súbore sa vyskytli 7 chorí s IgM paraproteinémiou pri karcinómoch a krátkym prežitím 1 - 2 rokov napriek tomu, že sa tejto problematike špeciálne venujeme. Lymfocytóza, refrakterná anémia a lymfoidná infiltrácia v kostnej dreni v dobe diagnózy nebývajú dostatočne výrazné a môžu sa vyskytnúť aj pri karcinómoch. Je potrebné ďalej upozorniť, že aj časté periférne neuropatie, vaskulitídy a trombózy sa vyskytujú pri oboch procesoch. V nejasných cytologických a histologických nálezochoch môže v diferenciálnej diagnóze medzi MGUS a WM prispieť cytogenetické vyšetrenie. Hyperdiploidia, numerické a štruktúrové chromozómové abnormality sú znakom maligného lymfoproliferatívneho procesu (WM resp. MM). (6,7,8)

V popredí možností odlíšenia nádorovej IgM paraproteinémie od WM zostáva predovšetkým kompletná onkologická diagnostika v dobe diagnózy a pravidelná dispenzarizácia nejasných paraproteinémií.

Chemoterapia a rádioterapia zvyšujú riziko sekundárnych zhubných procesov a preto sa vyžaduje dlhodobé monitorovanie chorých z hľadiska včasnej diagnostiky neskorej duplicitnej malignity.

Literatúra

1. Andriko, J. W., Aguilera, Chu, W., Nandedkar, Cotelingam, J.: Waldenström's Macroglobulinemia. Cancer 80, 1997, č.10, s. 1926-1935.
2. Ricci, C., Cascio, G., Anania, A., Marchi, L., Verney, M. M.: The clinical and cellular aspects of Waldenström's macroglobulinemia. Arch.Geschwulstorsch. 58, 1988, č. 4, s. 267-274.
3. Non - Hodgkin's Lymphoma classification project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group: Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 89, 1997, č.11, s. 3909-3918.
4. Baril, R., Frisch, B., Kettner, G., Hill, W., Hoffmann-Fezer, G., Sund, M., Burkhardt, R.: Histologic classification of lymphoproliferative disorders in the bone marrow. Bibliotheca haemat., 50, 1984, č.1, s. 98-127.
5. Burkhardt, R.: Bone marrow biopsy in malignant lymphoma. In: Lennert, K., Hübner, K.: Pathology of the Bone Marrow, G.Fischer Verl., Stuttgart, 1984, s. 313-338.
6. Sakalová, A a kol.: Plazmocytóm a iné paraproteinémie. SAP, Bratislava, 1994, 9-186 s.
7. Ščudla, V.: Diagnostika a klasifikácia monoklonálnych gamapatií. Hematológia a transfuziológia 2, 1992, č.3, s.39-50.
8. Darnell, R.B.: The importance of defining the paraneoplastic neurological disorders. New Engl. J. 340, 1999, č.23, s. 1831-1832.
9. Brass, N., Rácz, A., Bauer, Ch., Heckel, D., Sybrecht, G., Meese, E.: Role of amplification genes in the production of autoantibodies. Blood 93, 7, 1999, s. 2158-2166.
10. Kyle, R., Lust, J.A.: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Semin.Hemat. 26, 1989, č.1, s. 176-200.
11. Quaglino, D., Leonardo, Di., Pasqualoni, E., Furia, N., Simonini, Di.: Therapeutic management of hematological malignancies in elderly patients. Biological and clinical considerations. Aging Clin.Exp.Res., 10, 1998, č.1, s. 5-12.
12. Fridrik, M. A., Jäger, G., Baldinger, C., Krieger, O., Chott, A., Bettelheim, P.: First - line treatment of Waldenström's disease with cladribine. Ann Hematol., 74, 1997, č.1, s. 7-10.
13. Paladini, G.: Macroglobulinaemia. In Delamore I. Multiple myeloma and other paraproteinaemias. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York 1986, 380 s.
14. Anderson, K., Kyle, R.A., Berenson, J.: Multiple myeloma. 39. Ann. Meeting Am.Soc.Hemat., Dec. 1997, San Diego, (Abstr.), s. 177-180.
15. Tichý, M., Hrnčíř, Z.: Atlas of monoclonal immunoglobulins. Avicenum, Praha 1981, 136 s.
16. Urashima, M., Ogata, A., Chauhan, D., Hziyanni, M., Vidriales, M.B., Dederá, D.A., Schlossman, R.L., Anderson, K.: Transforming growth factor - β 1: Differential effects on multiple myeloma versus normal B cells. Blood 87, 1996, s. 1928 - 1938.

MÁ REGIONÁLNÍ CHEMOTERAPIE MÍSTO JAKO METODA DRUHÉ ŘADY LÉČBY POKROČILÉHO NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC?

IS THERE A ROLE FOR REGIONAL CHEMOTHERAPY AS SECOND - LINE TREATMENT IN ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER ?

HERWART MÜLLER, MD

DEPT. OF ONCOLOGICAL SURGERY, CARL VON HESS HOSPITAL, HAMMELBURG, GERMANY

Souhrn: Účel: Studie byla vytvořena k posouzení účinnosti a toxicity regionální chemoterapie za použití izolované perfuze hrudníku (ITP) jako metody druhé řady léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). **Pacienti a metody:** Do studie s podáním regionální chemoterapie použitím ITP bylo zařazeno 30 pacientů s relabujícím NSCLC. Všech 30 pacientů bylo předléčeno chemoterapií, chirurgickým výkonem a/nebo radioterapií. Byly použity dva různém režimy: skupina A: regionální chemoterapie formou ITP samotná Mitomycin 10 mg/m², Aclarubicin 22 mg/m² a Melphalan 10 mg/m². Skupina B: regionální chemoterapie formou ITP den 1 Mitomycin 10 mg/m², Navelbin 25 mg/m², a Cis-platina 30 mg/m² kombinovaná s nízkodávkovanou systémovou chemoterapií (5-Fluorouracil 250 mg/m², Cis-platina 20 mg/m² kontinuálně v infuzi 24 hodin den 1-4). V obou skupinách bylo po 15 pacientech, základní data byla srovnatelná. Sledovány byla odpověď, toxicita a přežití. **Výsledky:** U všech 30 pacientů byly hodnoceny toxicita, odpověď a přežití. Ve skupině A bylo 6/15 odpovědí (CR:1, PR: 5, RR:40%) a 8/15 ve skupině B (CR:0, PR: 8, RR: 53,3%). Nežádoucí účinky byly v obou skupinách přechodné a přijatelné, nepozorovali jsme úmrtí spojené s léčbou. Medián přežití byl ve skupině A 16 měsíců a 22 měsíců ve skupině B, jednoleté přežití bylo ve skupině A 53,3 % a 82,5 % ve skupině B. Rozdíly nebyly statisticky významné. **Závěr:** Ve srovnání se standardní systémovou chemoterapií je regionální chemoterapie formou ITP vysoce účinná u relabujícího pokročilého NSCLC s povzbudivými výsledky přežití. V této malé skupině pacientů lze využitím kombinované systémové a regionální chemoterapie zvýšit počet odpovědí a dobu přežití až dvojnásobně.

Klíčová slova: karcinom plic - izolovaná perfuze - chemoterapie druhé řady.

Abstract: Purpose: This study was undertaken to determine the activity and toxicity of regional chemotherapy using an isolated thoracic perfusion (ITP) technique as second line treatment in advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. **Patients and methods:** 30 patients with relapsed NSCLC defined to thoracic region entered onto the study were to receive regional chemotherapy using ITP as application form. All 30 patients had been pretreated with some form of chemotherapy, surgery and/ or radiotherapy. Two different cytostatic regimens has been used: group A: regional chemotherapy alone using Mitomycin 10 mg/m², Aclarubicin 22 mg/m² and Melphalan 10mg/m² during ITP, group B: regional chemotherapy using Mitomycin 10 mg/m², Navelbine 25 mg/m² and Cis-Platin 30 mg/m² during ITP on day 1 plus low dose systemic chemotherapy (5-Floururacil 250 mg/m², Cis-Platin 20 mg/m² given as continuous infusion over 24 hours, day 1-4. There were 15 patients in each group of chemotherapy; baseline data were comparable between both groups. Response, toxicity and survival data were noted. **Results:** All 30 patients were assessable for toxicity, response and survival. There were 6/15 responses in group A (CR: 1; PR 5; RR 40 %) and 8/15 in group B (CR: 0; PR 8 ; RR 53.3 %). Sideeffects were transient and acceptable in both groups. No treatment related death was observed. Median survival was 16 months in group A and 22 months in group B. 1-year survival rate was 53.3 % in group A and 82.5 % in group B. Differences were not statistical significant. **Conclusion:** Compared to standard systemic chemotherapeutic regimens regional chemotherapy using an ITP application form is highly active in relapsing advanced NSCLC with an encouraging survival outcome. In this small group of patients response rates as well as survival rates could be doubled with an advantage to a combined regional plus systemic application form.

Key words: lung cancer - isolated perfusion - second line chemotherapy

Introduction

In recent years, the role of chemotherapy in the treatment of Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) has been more evident. Some controversies still exist over the ultimate benefit of systemic chemotherapy in advanced disease, though the use of platinum based combination chemotherapy has become more established. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials of Cis-Platin based chemotherapy compared with best supportive care only showed a benefit of chemotherapy with a reduction in risk of death of 27 % and an absolute increase in one-year survival rate of 10 % (20). Another more recent meta-analysis compa-

red the effect of single-agent versus combination chemotherapy on response rate, toxicity and survival in 25 trials including 5156 patients with advanced NSCLC. Overall, combination chemotherapy produced a nearly two-fold increase in response rate compared with single-agent chemotherapy, while survival at 6 and 12 months were increased by 10 % and 22 % with combination chemotherapy, respectively. (16) The achievement of response to chemotherapy induce improvement of tumor associated symptoms, indicating that the use of chemotherapy, which are able to induce high response rates may have a good Palliative effect, even though the benefit in terms of survival may be modest (5,12)

Table 2: Response to Treatment

Response	Group A	%	Group B	%
Complete Response	1	6.7	0	—
Partial Response	5	33.3	6	40
Partial Response + OP	0	—	2	13.3
Stable Disease	5	33.3	4	26.7
Progression	4	26.7	3	20

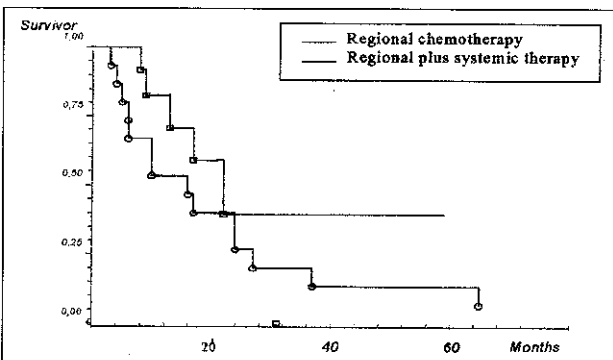
histologic subtypes, in patients with stage III disease as well as in patients with stage IV disease.

The median survival time for all patients from start of regional chemotherapy was 17 months, 1-year and 2 year survival rate was 67.3 % and 31.3 %. Looking for the same data dependent to both subgroups there was a clear difference in favor of group B with combined regional plus systemic chemotherapy. Due to the small number in each group of patients this difference was not statistically significant (Wilcoxon-test, $p = 0.116$). There was also an advantage for recurrent stage III patients with a median survival of 24 months compared to 16 months in stage IV. This difference was also not significant ($p = 0.127$).

Table 3: Survival data

	Group A	Group B	P - value
Median survival	16 months	22 months	0,116
1-year survivalrate	53.3 %	82.5 %	—
2-year survivalrate	26.7 %	39.3 %	—
	Stage III	Stage IV	P - value
Median survival	24 months	16 months	0,127
1-year survival	75.5 %	60 %	—
2-year survival	38.8 %	25 %	—

Diagram 1: Overall survival time from start of regional chemotherapy



Toxicity

Toxicity was evaluated for all 30 patients (Table 4,5) giving 58 cycles for 30 patients. Hematologic toxicity was the main, but not severe side effect in this trial. 4 patients in group A and 6 patients in group B developed WHO grad 3 / 4 Hematologic toxicity, but growth factors have to be administered in only 2 cases. Duration of leucocytopenia was usually brief, no infectious episodes occurred. Nonhematologic toxicity consisted of mild and transient fever and Cis-Platin dependent neurotoxicity. A deep vein thrombosis occurred in two cases and a lymphatic fistula after operative placement of catheters in another 3 cases, treated conservatively. In none of all cases ITP has to be terminated early due to disturbance in blood pressure parameters.

Table 4: WHO - Toxicity Group A (30 cycles).

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Vomitus	6	10	—	—
Fever	—	—	2	—
Alopecia	—	2	3	1
Hemoglobin	—	2	—	—
Platelets	—	1	—	—
Leucocytes	2	3	3	1
Alk. phosphatase	2	—	—	—
Liver enzymes	1	—	—	—

Table 5: WHO - Toxicity Group B (28 cycles)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Vomitus	2	16	—	—
Fever	8	2	—	—
Hemoglobin	8	5	1	—
Platelets	1	—	2	—
Leucocytes	3	3	3	—
Peripheral neurotoxicity	1	—	1	—
Thrombosis	—	2	—	—
Pain	2	7	—	—

Discussion

In recent years, the role of chemotherapy has seemed to extend to the treatment of advanced NSCLC, mainly thanks to new drugs with innovative mechanisms of action and mild toxicity profiles, which have widened the indications for chemotherapy in advanced and disseminated disease. Although there is no evidence that second-line chemotherapy can influence survival in nonresponding advanced NSCLC patients or in those who experience disease progression, there is some suggestion that second-line treatment may be appropriate for patients with good performance status who experience disease progression after front-line chemotherapy or for patients who responded to initial chemotherapy and then experienced a progression free interval off treatment.

The options available to patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) resistant or refractory to first-line chemotherapy are very limited. The older-generation drugs (etoposid, vindesine, epirubicin, and cisplatin) that are active against previously untreated NSCLC do not achieve a response rate greater than 10% when used in the second-line setting (2). The newer-generation agents with activity in previously untreated NSCLC include Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbine, and Gemcitabine. Although NSCLC remains relatively resistant to chemotherapy, the fact that second-line chemotherapy is being considered is tribute to the progress being made with first-line therapy.

One of the first data about second-line chemotherapy were given in 1992 by Gridelli et al.; in a phase II trial of 40 patients with advanced and recurrent NSCLC they have shown that Mitomycin /Vindesine regimen is not active, but a combination chemotherapy using Epirubicin and Cis-platin lead to

Table 6: Prospective trials about second-line treatment in recurrent NSCLC

Author	Year	No.pts	Cytostatic drug	Response %	Survival (weeks)
Gridelli	1992	28	Cis-Platin, Epirubicin	25	—
Gridelli	1992	12	Mitomycin, Vindesine	0	—
Georgoulas	1997	26	Gemcitabine, Paclitaxel	29	32
Fossella	1997	88	Docetaxel	17	39
Stathopoulos	1999	80	Paclitaxel, Cis-Platin	16	42
Crino	1999	81	Gemcitabine	19	34
Gridelli	1999	30	Gemcitabin	20	22
Herrero	2000	16	Gemcitabine, Vinorelbine	6,25	25

an objective response rate of 25 % and an amelioration of tumor-related symptoms in 35.7 % as well as an improvement in performance status in 25% (10,11).

Recently Georgoulas et al. showed in a phase II trial of 26 patients in 1997 the significant activity of Gemcitabine combined with Paclitaxel as second-line treatment in platinum refractory NSCLC (9). In this study, a response rate of 29 % and a median survival rate of 8 months were achieved. Severe neurotoxicity (31 %) and fatigue (15 %) was the most interesting nonhematologic toxicity.

A similar phase II - studie given by Fossella et al. in 1997 has shown the significant clinical activity of docetaxel (100 mg/m² every 21 days) as second line treatment in platin resistant NSCLC. Response rates were 21 % leading to a 1-year survival rate of 41 %.

During last two years results of three different clinical trials about effectivity of Gemcitabine were given by Crino et al, Gridelli et al. and Herrero et al.(4, 11, 14). A pilot study done by Herrero was stopped due to a high rate of side-effects combined with a minimal responderate of 6.25 %. In contrast to this pilot study the results of the other two phase II - trials were combined with a much higher response rate of 19 and 20 %, leading to a median survival of 22 and 34 weeks.

Recently Stathopoulos et al. have published data about a combination of Cis-Platin and Paclitaxel in 80 recurrent NSCLC patients leading to an overall response rate of 16 % and a median survival time of 42 weeks showing that combination therapy should not be better than monotherapy (24).

In this study we have tried to overcome tumorcell resistance in recurrent NSCLC by using a high local cytostatic drug concentration. To reach this goal we used a simplified technique for isolation of the chest and lung compared with older application forms. In none of all cases ITP has to terminated early due to disturbance in blood pressure parameters. This is in accordance to published data from Berkenstadt et al., who has shown that ITP does not lead to increased cardial stress (3). In 1995 Johnston et al. presented a special technique for isolated lung perfusion leading to an excellent separation of the lungs (15). Shunting rate was between 0 and 15 %, but we have

to keep in mind that NSCLC is infiltrating the thoracic wall as well as the organs of the mediastinum in a high percentage of cases that an isolation of the lung does not necessarily correspond with the way of expansion in NSCLC.

In an animal model of bronchial adenocarcinoma Hendriks et al. have shown in 1999 that an isolated lung perfusion with Melphalan can prolong survival compared with no treatment or with systemic chemotherapy of the same drug in the same dosage (13). Pharmacokinetic evaluations in different mouse models have shown that using thoracic as well as lung perfusion techniques cytostatic drug concentrations of Melphalan, Doxorubicin, Cis-Platin, 5-FU and Mitomycin are 6 to 10 times higher compared with systemic administration (8,21,22).

Our own data in this study have shown a acceptable toxicity profile for these pretreated NSCLC patients who are in a reduced general condition and performance status. There were only two cases with special application form related side-effects such as lymphatic fistulas in the groin. In two other cases a deep vein thrombosis did occur. Systemic side-effects related to administration of cytostatic drugs were acceptable and not more frequent or more severe compared with other studies about second-line therapy in NSCLC.

Keeping in mind that this NSCLC patient population is selected to those having tumorformations defined to thoracic region only, response rates and survival rates are very encouraging. Compared with other second-line treatment studies response rate could be nearly doubled combined with a high percentage of patients in whom an amelioration of tumor related symptoms could be achieved (data not given).

Survival rate in our study was 24 months for stage III and 16 months for stage IV patients, which is also nearly doubled compared with other studies and protocols. This means that it will be possible to reach higher response rates leading to a longer median survival in NSCLC, if we can increase the locoregional drug concentration. Data in this study seem to support the hypothesis that isolated thoracic perfusion is an application form which increase local drug concentrations high enough to break through tumorcell resistance in NSCLC.

Reference List

1. Abolhoda, A.; Brooks, A.; Nawata, S.; Kaneda, Y.; Cheng, H., and Burt, M. E. Isolated lung perfusion with doxorubicin prolongs survival in a rodent model of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jul; 64(1):181-4.
2. Belani, C. P. Single agents in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1998 Jun; 25(3 Suppl 8):10-4.
3. Berkenstadt, H.; Ben-Ari, G., and Perel, A. Hemodynamic changes during a new procedure for regional chemotherapy involving occlusion of the thoracic aorta and inferior vena cava. *J Clin Anesth.* 1998 Dec; 10(8):636-40.
4. Crino, L.; Mosconi, A. M.; Scagliotti, G.; Selvaggi, G.; Novello, S.; Rinaldi, M.; Della Giulia, M.; Gridelli, C.; Rossi, A.; Calandri, C.; De Marinis, F.; Nosedà, M., and Tonato, M. Gemcitabine as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 1999 Jul; 17(7):2081.
5. Cullen MH. The MIC regimen in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9: (Suppl.2) 81-9
6. Fossella, F. V.; Lee, J. S., and Hong, W. K. Management strategies for recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1997 Aug; 24(4): 455-62.
7. Fossella, F. V. and Rigas, J. The use of docetaxel (Taxotere) in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *Semin Oncol.* 1999 Jun; 26(3 Suppl 11):9-12.
8. Furrer, M.; Lardinois, D.; Thormann, W.; Altermatt, H. J.; Betticher, D.; Triller, J.; Mettler, D.; Althaus, U.; Burt, M. E., and Ris, H. B. Cytostatic lung perfusion by use of an endovascular blood flow occlusion technique. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jun; 65(6):1523-8.
9. Georgoulas, V.; Kourousis, C.; Kakolyris, S.; Androulakis, N.; Dimopoulos, M. A.; Papadakis, E.; Kotsakis, T.; Vardakis, N.; Kalbakis, K.; Merambeliotakis, N., and Hatzidaki, D. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with paclitaxel and gemcitabine: a preliminary report on an active regimen. *Semin Oncol.* 1997 Aug; 24(4 Suppl 12):S12-61-S12-66.
10. Gridelli, C.; Airoma, G.; Incoronato, P.; Pepe, R.; Palazzolo, G.; Rossi, A., and Bianco, A. R. Mitomycin C plus vindesine or cisplatin plus epirubicin in previously treated patients with symptomatic advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992; 30(3):212-4.
11. Gridelli, C.; Perrone, F.; Gallo, C.; Rossi, A.; Barletta, E.; Barzelloni, M. L.; Creazzola, S.; Gatani, T.; Fiore, F.; Guida, C., and Scognamiglio, F. Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Anticancer Res.* 1999 Sep-1999 Oct 31; 19(5C):4535-8.
12. Hardy JR, Noble T, Smith IE, Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin C, vinblastin and cisplatin) in advanced non small cell lung cancer: *BR J Cancer* 1989; 60: 764 - 6.
13. Hendriks, J. M.; Van Schil, P. E.; Van Oosterom, A. A.; Kuppen, P. J.; Van Marck, E., and Eyskens, E. Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Eur Surg Res.* 1999; 31(3):267-71.
14. Herrero, C. C.; Martinez, E. N., and Jaime, A. B. Second-line treatment with gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer (NSCLC) cisplatin failures: a pilot study. *Lung Cancer.* 2000 Jan; 27(1):47-53.
15. Johnston, M. R.; Minchen, R. F., and Dawson, C. A. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Aug; 110(2):368-73.
16. Lilenbaum RC, Langenberg P, Dickersin K. Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non small cell lung carcinoma: A meta-analysis of response, toxicity and survival *Cancer* 1998; 82: 116 - 26.

17. Nawata, S.; Abecasis, N.; Ross, H. M.; Abolhoda, A.; Cheng, H.; Sachar, K. S., and Burt, M. E. Isolated lung perfusion with melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Dec; 112(6):1542-7; discussion 1547-8.
18. Ng, B.; Hochwald, S. N., and Burt, M. E. Isolated lung perfusion with doxorubicin reduces cardiac and host toxicities associated with systemic administration. *Ann Thorac Surg.* 1996 Mar; 61(3):969-72.
19. Ng, B.; Lenert, J. T.; Weksler, B.; Port, J. L.; Ellis, J. L., and Burt, M. E. Isolated lung perfusion with FUDD is an effective treatment for colorectal adenocarcinoma lung metastases in rats. *Ann Thorac Surg.* 1995 Jan; 59(1):205-8.
20. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: A meta-analysis updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 7: 899-909.
21. Omiya, H.; Machida, H.; Saito, Y.; Imamura, H., and Okamura, A. [An experimental study of local chemotherapy for metastatic lung tumor— isolated lung perfusion and pulmonary artery infusion]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Oct; 46(10):976-82.
22. Socinski, M. A.; Steagall, A., and Gillenwater, H. Second-line chemotherapy with 96-hour infusional paclitaxel in refractory non-small cell lung cancer: report of a phase II trial. *Cancer Invest.* 1999; 17(3):181-8.
23. Soquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al.: Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19- 21.
24. Stathopoulos, G. P.; Rigatos, S., and Malamos, N. A. Paclitaxel combined with cis-platin as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancers refractory to cis-platin. *Oncol Rep.* 1999 Jul-1999 Aug 31; 6(4):797-800.

knihy

ANGIOGENESIS IN HEALTH AND DISEASE - BASIC MECHANISMS AND CLINICAL APPLICATIONS

RUBANYI G. M. (Ed.)

Marcel Dekker, Inc., New York - Basel 2000

552 str., 103 obr., 33 tab., ISBN 0-8247-8102-3, cena 195,-USD

Cílem editora bylo uspořádání monografie shrnující poznatky z posledních let, které objasňují buněčné a molekulární mechanismy vaskulogeneze a angiogeneze.

Úvodních 5 částí této obsažné knihy je věnováno kapitolám pojednávajícím o tématice bazálního výzkumu, následně 4 části pojednávají o nových terapeutických strategiích a klinických aplikacích. Učebnice tak poskytuje zevrubný rozbor těchto problematik: cévy a jejich vývoj, růstové faktory ovlivňující tvorbu cév a jejich receptory, geny řídící angiogenezi, modulatory angiogeneze, modelování angiogeneze in vivo a in vitro, inhibice angiogeneze v experimentálních modelech, klinické aplikace antiangiogenní terapie u karcinomů, angiogeneze a její ovlivnění při zánětech, hojení ran a revmatoidní artritidě, podpora angiogeneze v ischemizované tkáni. Autory 33 jednotlivých kapitol rozdělených do uvedených celků je 80 špičkových odborníků z USA a Evropy zabývajících se výzkumem uvedených problematik, a proto jimí sepsaný text není pouze širokým souhrnem poznatků, ale přináší i nejnovější informace o současných objevech (regulace angiogeneze angiopoetiny a TIE-receptory, angiogenní geny β -4, EDG-1, ARNT proteiny, analýza významu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru atd.) V textu jsou popsány také nové postupy potenciálně použitelné v klinické praxi, například genová terapie.

Příkladem zajímavé onkologické problematiky je terapie thalidomidem u nádorových onemocnění. Vzhledem k jeho antiangiogennímu efektu zjišťovanému při preklinických studiích na rohokových modelech byly zahájeny klinické zkoušky tohoto preparátu u řady malignit. Jde především o Kaposiho sarkom, glioblastom, karcinom prsu, karcinom prostaty a nejnověji i o mnohočetný myelom. Na základě studií lze předpokládat, že aktivita thalidomidu je zprostředkována regulací integrinových podjednotek buněčných povrchů a tedy že jeho antiangiogenní účinek je spojen s ovlivněním exprese vaskulárního integrinu nebo s antagonistickým efektem na této úrovni.

Opačným směrem je zaměřen výzkum usilující o podporu neovaskularizace v ischemické tkáni růstovými faktory (FGF, VEGF). Jsou popsány tři možné postupy aplikace těchto látek do cílové oblasti: přímá injekce, inkorporace růstových faktorů do alginátových zrn implantovaných do ischemické tkáně a intraarteriální aplikace s použitím proteinových nebo genových vektorů.

Celkově je nutno ocenit kromě již výše uvedené aktuálnosti textu i přehlednou strukturu, s jakou byla upořádána celá kniha i její jednotlivé kapitoly. Na potřebných místech ilustrují text grafy, obrázky a fotografie. Unikátní je rejstřík citované literatury obsahující přes 3000 položek.

Knihy je určena nejen výzkumníkům zabývajícím se pouze obecnou problematikou vaskulogeneze a angiogeneze, ale i odborníkům řešícím praktické klinické aplikace na poli onkologie, revmatologie, hematologie, kardiologie, biochemie, farmakologie a dalších oborů. Naznačuje totiž cesty, jak lze tlumit angiogenezi v tumorech, v chronických zánětech typu revmatoidní artritidy a psoriázy, v oční sítnici při diabetické retinopatii a nebo naopak podporovat novotvorbu cév v ischemické tkáni.

Adresa nakladatelství: Marcel Dekker AG, Hufgasse 4, Postfach 812, CH-4001 Basel, Switzerland.

P. K., V. H.

MALIGNANT LIVER TUMORS, CURRENT AND EMERGING THERAPIES

CLAVIEN P. A. (Ed.)

Blackwell Science, Malden 1999

363 str., 139 obr., 95 tab., ISBN 0-632-04406-3, cena 112,- GBP.

Editor, který je profesorem hepatobiliární chirurgie a transplantace jater na Duke University v Durhamu, předkládá monografii pojednávající o maligních nádorech jater a jejich léčbě. K spoluúčasti na knize přizval dalších 48 přispěvatelů ze sedmi zemí, převážně z USA.

Knihy je rozdělena do pěti částí s 31 kapitolami. První série kapitol pokrývá patologii s podrobnějším zaměřením na hepatocelulární karcinom, hepatoblastom, cholangiokarcinom, karcinom žlučníku a metastázy, hlavně kolorektálního karcinomu. Dále je rozebrána epidemiologie a přirozený vývoj jaterních malignit. Dostí podrobně je pojednáno o jednotlivých diagnostických možnostech, UZ, CT v různých modifikacích a MRI včetně paramagnetických látek, jsou zmíněny i invazivní přístupy. V další části je podán přehled terapeutických postupů, systémová a selektivní chemoterapie, radioterapie, embolizace a chemoembolizace hepatické tepny. Dále jsou analyzovány postupy u resekce hepatických tumorů spojené s adjuvantní a neadjuvantní léčbou, opakované resekce pro recidivu a ablační techniky (kryoablace, termická ablace radiovými vlnami, mikrovlnami, laserem), které vedou k nekróze nádorového ložiska a jeho blízkého okolí. Je popsána technika podání etanolu a dále transplantace jater, její indikace a přehled možných komplikací. Čtvrtá část se zabývá experimentálními pracemi, které se týkají genové terapie, imunoterapie a antineovaskulární léčby. Humorální a buněčné strategie se budou zřejmě dále rozvíjet a přecházet z experimentální fáze do praxe. Do této skupiny spadají i studované přípravky indukující apoptózu v nádorových buňkách potlačující tumor a jeho progresi. Pátá část obsahuje několik speciálních tematických témat, jež se zabývají maligními nádory jater u cirhotiků, neuroendokrinními nádory a jejich jaterními metastázami, některými vzácnými nádory, malignitami u starších pacientů, nádory jater dětí a anesteziologickými otázkami při chirurgických výkonech na játrech.

Knihy demonstruje, že jen málo oblastí medicíny je doprovázeno tolika kontroverzními názory jako ošetřování maligních nádorů jater. Současná dostupnost různých metod diagnostiky a léčby primárních a sekundárních nádorů jater a vzrůstající zájem o různé biologické a imunologické manipulace s maligními buňkami vzbuzují naději na vyléčení dříve letálního onemocnění nebo alespoň na prodloužení života o dobré kvalitě. Adekvátní přístup k terapii předpokládá součinnost multidisciplinárního týmu, v němž je zastoupen onkolog, hepatolog, hepatální chirurg, radioterapeut a intervenční radiolog. Kniha poskytuje jasný a kritický přístup k zavedeným léčebným metodám a možnostem využití nových cest.

Detailní text s četnými tabulkami a zajímavými příklady ze zobrazovacích metod zaujme všechny pracovníky, kteří jsou angažováni v ošetřování pacientů s tímto onemocněním od studentů lékařství až ke specialistům různých oborů. Řada kapitol přináší přehled o technikách, jež se pracovávají a představují vyhledové nadějně metody blízké budoucnosti.

Adresa nakladatelství: Blackwell Science Ltd, Medical Marketing Department, Osney Mead, Oxford OX2 0EL, UK (fax +44 (0)1865 206026).

V. R., V. H.

HODGKINOVA CHOROBA U STARŠÍCH PACIENTŮ – MĚNĚ ZNAMENÁ VÍCE

HODGKIN'S DISEASE IN THE ELDERLY – LESS MAY BE MORE

FELTL D., VÍTEK P., ZÁMEČNÍK J.

ÚSTAV RADIČNÍ ONKOLOGIE FN BULOVKA, PRAHA 8

Souhrn: *Východiska:* Starší pacienti s diagnosou M.Hodgkin mají horší prognosu než pacienti mladší vzhledem ke špatné toleranci kurativní nemodifikované léčby. *Typ studie a soubor:* Naše retrospektivní studie shrnuje výsledky léčby 52 pacientů s Hodgkinovou chorobou starších šedesátí let v období 1973-1993. Tito pacienti byli léčeni kombinací málo toxické chemoterapie (COPP) s maloobjemovou radioterapií (involved field) s cílem zachovat přijatelnou kvalitu života i za cenu nižšího procenta kompletních remisí. *Výsledky:* Zjistili jsme dva nezávislé prognostické faktory pro celkové přežití a bezpříznakové období: stádium choroby a dokončení plánované léčby. Kombinovanou léčbou bylo dosaženo lepších výsledků než samotnou chemoterapií. Tolerance terapie byla velmi dobrá. *Závěr:* Naše studie dokazuje, že kombinací šetrné chemoterapie s radioterapií lze dosáhnout výsledků srovnatelných s dosud publikovanými soubory a současně minimalizovat nežádoucí účinky léčby.

Klíčová slova: Hodgkinova choroba - starší pacient - chemoterapie - radioterapie

Summary: *Background:* Elderly patients with Hodgkin's disease are carrying worse prognosis than young patients because of the intolerance of full-dose curative treatment. *Design and subject:* Our retrospective study summarizes the treatment results of 52 Hodgkin's disease patients older than 60 years in the period between 1973-1993. These patients were treated with combination of less toxic chemotherapy schedule (COPP) and involved-field radiotherapy techniques. The aim was to maintain an acceptable quality of life in spite of lower complete remission rate. *Results:* We found two independent prognostic factors for both disease free and overall survival: stage of the disease and accomplishment of the treatment. Combined modality treatment yielded better results than chemotherapy only. Tolerance of the treatment was excellent. *Conclusion:* Our study demonstrates that combination of mild chemotherapy with limited radiotherapy is a feasible way of treating elderly patients suffering from Hodgkin's disease.

Key words: Hodgkin's disease - elderly patient - chemotherapy - radiotherapy

Úvod

Hodgkinova choroba je poměrně vzácnou malignitou s roční průměrnou incidencí v rozmezí 1-3 případy na 100 000 obyvatel. Věková distribuce je typická svými dvěma vrcholy, prvním mezi 20. a 30. rokem věku a druhým po 50. roce. Tento druhý vrchol je méně výrazný a liší se i jeho maximum podle zpráv z různých světových center. Náš soubor má druhý peak těsně po 60. roce zatímco např. Medeiros (1) uvádí druhý vrchol incidence mezi 80. a 84. rokem věku a v Innsbrucké studii (2) dokonce tento druhý peak chybí úplně, což je však ojedinělý údaj.

Tato početná kohorta starších pacientů představuje vážný terapeutický problém, který nebyl dosud uspokojivě vyřešen. Je všeobecně známo, že starší pacienti trpící Hodgkinovou chorobou mají horší prognosu než mladší (3,4,5,6,7,8). Příčiny jsou zřejmě multifaktoriální. Prokazatelný je vyšší výskyt pokročilých stadií (III, IV) a méně příznivých histologických subtypů (9,20). Někteří autoři dokonce spekulují o tom, že Hodgkinova choroba je v druhém peaku incidence biologicky odlišnou chorobou (3). Z faktorů týkajících se pacienta je evidentní méně dokonalý staging vzhledem k horší kondici nemocných, vedoucí často k understagingu a následně undertreatmetu. Dále pak a priori méně agresivní léčba pro horší toleranci a konečně vysoká přidružená morbidita zapříčiňující častější úmrtí na jiné choroby než Morbus Hodgkin.

Problematická je i definice hranice mezi „mladším“ (young) a „starším“ (elderly) pacientem. Dělicí čára by měla logicky vést mezi lepší a horší prognosou, ale poloha této tlusté čáry za dobrou prognosou je sporná a mezi jednotlivými studiemi panuje všeobecná neshoda. Horší prognosa je zmiňována ve věku nad 40 let (3,4,5), nad 45 (6), 50 (7,8,9,10,11,12,13), 60 (14,15) a 70 (16,17).

V protokolu naší skupiny byli pacienti starší šedesátí let léčeni odlišným způsobem. Naší filosofií bylo podat mírnější léčebný režim, udržet přijatelnou kvalitu života minimalizací vedlejších účinků léčby i za cenu nižšího procenta kompletních remisí.

Cílem této retrospektivní studie je srovnání výsledků léčby našich pacientů s publikovanými údaji z jiných pracovišť.

Pacienti a metody

V letech 1973–1993 bylo 52 pacientů starších 60 let s Hodgkinovou chorobou léčeno podle protokolu pražského Hodgkinova týmu, který zahrnoval málo toxické chemoterapeutické schéma (COPP) a limitované ozařované objemy (techniky involved-field). Indikace a sekvence obou léčebných modalit byla dána v první řadě celkovým stavem pacienta a teprve potom stupněm pokročilosti onemocnění. Přehled pacientů zařazených do naší studie je v tabulce 1.

Tabulka 1.

N=52, muži 27, ženy 25 průměrný věk 64,3 let (60-85)

STADIUM		HISTOLOGIE	
IA	1	LP	8
IB	1	NS	16
IIA	12	MC	21
IIB	8	LD	7
IIIA	8		
IIIB	5		
IVA	5		
IVB	12		

Obecně a zjednodušeně možno říci, že radioterapie byla metodou volby u časných stadií (I,II) a dále u pacientů v horším stavu, s četnými přidruženými chorobami (zejména ischemickou chorobou srdeční a diabetem). Pacienti ve stadiích pokročilých (III,IV), u nichž to jejich celková kondice umožňovala, zahajovali léčbu chemoterapií, a sice 2-4 cykly dle tolerance a léčebné odpovědi, poté většinou následovala radioterapie.

Všech 52 vyhodnotitelných pacientů mělo diagnosu stanovenou histologickým vyšetřením chirurgicky exstirpované uzliny (cytologie nebyla přípustná). Stagingové procedury zahrnovaly standardně anamnesu, fyzikální vyšetření, vyšetření krevního obrazu a sedimentace erytrocytů, základní biochemický panel (mineralogram, urea, kreatinin, jaterní testy, glykémie), dále RTG plic PA + bočný, tomogram mediastina (od r.1989 CT hrudníku), ultrazvukové vyšetření břicha, bipedální lymfografií (od r.1989 CT břicha) a trepanobiopsii kostní dřeně z lopaty kosti kyčelní. Performance status byl určován dle Karnofského (0-100).

Léčebné schéma COPP zahrnovalo: cyklofosfamid 600mg/m² den 1 a 8, vincristin 1,4mg/m² (max. 2mg pro dosi) den 1 a 8, procarbazin 100mg/m² den 1-14 a prednison 40mg/m² den 1-14. Další cyklus začínal v den 29, byl-li počet leukocytů vyšší než 2,5x10⁹/l a počet trombocytů vyšší než 100x10⁹/l. Při nižších hodnotách se cyklus o jeden až dva týdny odložil a pacientům byl nasazen Pyridoxin a Lithium carbonicum. Při odkladu delším než dva týdny se dávky cyklofosfamidu, vincristinu a procarbazuinu redukovaly na 75 %.

Radioterapie byla prováděna na kobaltovém ozařovači Chisobalt (Chirana), od roku 1989 na lineárním urychlovači Orion (General Electric) 6 MeV. Techniky involved-field zahrnovaly nejčastěji dvě protilehlá pole nebo u povrchově umístěných cílových objemů (krk, inquina) jedno přímé pole. Dávkování 5x týdně 200 cGy, celková dávka u samostatné radioterapie 36-40Gy, u kombinace s chemoterapií 30 Gy.

Léčebná odpověď byla hodnocena podle kritérií WHO (CR, PR, NC, PD).

Vyhodnocovali jsme celkové přežití (OS) a bezpříznakové období (DFS) v závislosti na pohlaví pacientů, stadiu choroby, histologii, použitých léčebných modalitách, dokončení či nedokončení plánované terapie a léčebné odpovědi.

Statistické metody

Porovnávání souborů bylo provádělo univariačními analýzami t-testem.

Výsledky

V průběhu léčby velmi často docházelo k odchylkám od plánovaného terapeutického schématu, mnozí pacienti léčbu, ať už radio- či chemoterapii netolerovali a tudíž nedokončili. V řadě případů bylo po iniciální chemoterapii od následné radioterapie upuštěno vzhledem k horšící se kvalitě života těchto pacientů (viz tabulka 2).

Tabulka 2.

Léčba (n = 52)

Samostatná RT	7	Nedokončilo	17
Samostatná CT	15	-RT	2
RT + CT	30	-CT	15

Vyhodnoceno bylo 52 pacientů, 30 z nich dosáhlo kompletní remise choroby (57,5%), 19 (36,5%) parciální remise a 3 (6%) pacienti progredovali během léčby či bezprostředně po ní (obr.1). Celkové pětileté přežití bylo 48%. Příčiny smrti jsou v tabulce 3.

Zjistili jsme dva nezávislé prognostické faktory pro celkové přežití a bezpříznakové období: klinické stadium a dokončení plánované terapie. Vzhledem k nízkému počtu pacientů jsme

stadia rozdělili do dvou skupin, na časná (I,II) a pokročilá (III,IV). Pacienti v časném stadiu choroby přežívali signifikantně déle než pacienti ve stadiu pokročilém (81,8 % vs. 26,6 %, p=0,007). Pacienti, kteří svou plánovanou léčbu dokončili, přežívali 5 let v 57% zatímco ti, kteří nedokončili, pouze ve 29 % (p=0,011). Histologický typ onemocnění neměl signifikantní vliv na přežití stejně jako pohlaví pacientů (viz tabulka 4).

Výběr léčebných modalit měl rovněž vliv na prognosu choroby, respektive délku přežití. Pacienti léčení samotnou chemoterapií mají horší léčebné výsledky oproti těm, kteří absolvovali kombinovanou léčbu (20 vs. 60 % pětiletého přežití, p=0,005). Mezi pětiletým přežitím pacientů léčených kombinovanou terapií a pacientů pouze ozařovaných není signifikantní rozdíl. Výběr léčebné modality však není nezávislým faktorem a je predikován signifikantním faktorem – stadiem onemocnění (viz metodika).

Tabulka 4.

Prognostické faktory pro celkové přežití (OS) a bezpříznakové období (DFS)

Hodnoty p		DFS	OS	
Stadium	I,II vers. III,IV	0,0047	0,0069	Signifikantní
Histologie	LP+NS vers. MC+LD	0,896	0,887	Nesignifikantní
Pohlaví	muž vers. žena	0,322	0,408	Nesignifikantní
Terapie	kombin. vers. CT	0,0522	0,0606	Hraniční
	Kombin. vers. RT	0,542	0,557	Nesignifikantní
	CT vers. RT	0,424	0,437	Nesignifikantní
Tolerance	dokončeno vers. nedokončeno	0,014	0,011	Signifikantní

Tolerance léčby byla obecně velmi dobrá, žádný pacient nezemřel na komplikace související s léčbou. Vedlejší účinky byly většinou stupně 1 nebo 2 dle WHO. Souhrn nejčastějších nežádoucích účinků je v tabulce 5.

Tabulka 5.

Vedlejší účinky terapie (n=52)

	Grade 1,2	Grade 3,4
Leukopenie	16	7
Anémie	5	1
Nausea/emese	3	1
Infekce	1	1
Dysfagie	2	0

Diskuse

Vzhledem k vzácnému výskytu Hodgkinovy choroby ve vyšším věku je studií na toto téma poměrně málo. Z hlediska vstupních kritérií je naše skupina starších pacientů věkově průměrná, není tedy výrazně mladší než většina světově publikovaných sestav. Shoda panuje i ve vyšší incidenci pokročilých stadií a nižší incidenci příznivých histologických subtypů (zde se odlišuje pouze Erdkamp (13), v jehož souboru pacientů nad 50 let převažuje nodulární sklerosa).

Strategie léčby se v současné době ubírá dvěma odlišnými směry. Někteří autoři se snaží léčit starší pacienty stejně jako mladé, jiní volí šetrnější přístup.

Zastánci agresivnějšího způsobu terapie vycházejí z předpokladu, že horší prognosa starších pacientů s Hodgkinovou chorobou je dána nižší intenzitou léčby, následně nižším procentem kompletních remisí, což se nakonec odrazí v kratším přežití. Studie Erdkampa (13) a Seymoura (8) demonstrují, že starší pacienti, kteří tolerují adekvátní nemodifikovanou léčbu, mají stejnou šanci na vyléčení jako pacienti mladší. Stanfordská Seymourova studie uvádí pětileté přežití pacientů nad

Tabulka 3.

Příčiny smrti (n=27):

M.Hodgkin	22
Ischemická choroba srdeční	3
Plicní embolie	1
Sepse	1

60 let, léčených plnými dávkami chemoterapie a ozařovaných technikami extended-field, v rozmezí 86% I-IIIa/ až 32% /IIIB,IV/. K obdobným závěrům dochází i Fuller (17), porovnávací přežití starších a mladších pacientů ve stadiu IIIA+B, léčených stejně bez ohledu na věk. Walker (9) uzavírá, že hlavním prognostickým faktorem pro celkové přežití starších pacientů je adekvátnost léčby, tj. léčebná schémata nemodifikovaná vedou k signifikantně lepším výsledkům než schémata méně intenzivní.

Nutno ovšem zdůraznit, že výše zmíněná Stanfordská studie vykazuje velmi vysoké procento závažných nežádoucích účinků terapie (40% pacientů ztratilo během léčby více než 10% své tělesné hmotnosti, leukopenie a trombocytopenie grade 3 a 4 dle WHO se vyskytují rovněž téměř u poloviny pacientů). Guinee z M.D. Anderson (15) uvádí dvojnásobný počet úmrtí z jiných příčin než na samotnou Hodgkinovu chorobu, což by dávalo za pravdu příznivcům šetrnějších léčebných režimů.

Postavení jednotlivých léčebných modalit a jejich rozsah je u starších pacientů s Hodgkinovou chorobou rovněž nejasný. U časných stadií je velmi účinnou metodou samostatná radioterapie. Techniky extended-field (mantle, obrácené Y) prodlužují oproti involved-field bezpříznakové období, nikoli však celkové přežití, jak dokázali Spechtová a Gray (18) ve velké metaanalýze dvaceti publikovaných randomizovaných studií. Tento rozdíl smazává záchranná chemoterapie, která má ovšem u starších pacientů jen omezené možnosti užití. Proto je snaha zabudovat chemoterapii do primární léčby i u časných sta-

dií. Typickým příkladem je německá studie GSHG HD7, která indikuje dva cykly ABVD a následně involved-field ozáření. Jde o postup velmi účinný, pokud jej ovšem pacient toleruje. Vedlejší účinky antracyklinů jsou ve vyšším věku a u polymorbidních pacientů značné.

Samostatná chemoterapie je u časných stadií Hodgkinovy choroby málo účinná. To dokazuje mj. Biti (19) ve své randomizované studii, kde srovnání samostatné chemoterapie a extended-field radioterapie stadií I a II vychází jednoznačně ve prospěch radioterapie.

Ve stadiích pokročilých je metodou první volby kombinovaná chemoterapie. Tu však starší pacienti špatně tolerují, takže ji lze jen zřídka podat v plné intenzitě. Zároveň je však, bohužel, ve vyšším věku vyšší incidence pokročilých stadií Hodgkinovy choroby. Tento rozpor je velmi obtížně řešitelný. Naše studie dokazuje, že i v těchto stadiích má radioterapie nezastupitelnou roli. Kromě toho, že v kombinaci s méně agresivní chemoterapií vykazuje poměrně dobré léčebné výsledky, zachovává i více než přijatelnou kvalitu života během terapie a **umožňuje plánovanou léčbu dokončit, což se ukázalo být signifikantním prognostickým faktorem pro celkové přežití.**

Závěr

Pacienti s Hodgkinovou chorobou starší 60 let mohou být velmi efektivně léčeni kombinací šetrné chemoterapie s malobjemovou radioterapií, s velmi dobrou tolerancí a výsledky srovnatelnými s daty z jiných světových pracovišt.

Literatura

1. Medeiros LJ, Grigier TC: Hodgkin's disease. *Cancer* 1995, 75:357-369
2. Greil R.: Prognosis and management strategies of lymphatic neoplasias in the elderly. Part II: Hodgkin's disease. *Oncology* 1998, 55:265-275.
3. Haybittle LJ, Easterling MJ, Bennett MH, Hudson BV, Hayhoe FGJ, Jelliffe AM, Hudson GV, MacLennan KA: Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985, i:967-972.
4. Tubiana M., Henry-Amar M., van der Werf-Messing B., Henry J., Abbattucci J., Burgers Hayat M., Somers R., Laugier A., Carde P.: A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1985, 11:23-30.
5. Rodgers RW, Fuller LM, Hagemester FB, et al: Reassessment of prognostic factors in stage IIIA and IIIB Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer* 1981, 47:2196-2203.
6. Gobbi B., Cavalli C., Frederico M., Lombardo M., Bertoloni D., Grignani GE, Pieresca C., Ascari E., Mauri C.: Increasing interdependency of prognosis- and therapy related factors in Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 1989, 81:34-40.
7. Lokich JJ, Pinkus GS, Moloney WC: Hodgkin's disease in the elderly. *Oncology* 1974, 29:484-500.
8. Austin-Seymour MM, Hoppe RT, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS: Hodgkin's disease in patients over sixty years old. *Ann Int Med* 1984, 100:13-18.
9. Walker A, Schoenfeld ER, Lowman JT, Mettlin JT, MacMillan J, Grufferman S: Survival of the older patient compared with the younger patient with Hodgkin's disease. Influence of histologic type, staging and treatment. *Cancer* 1990, 65:1635-1640.
10. Levi F, LaVecchia C, Lucchini F, Negri E: Worldwide trends in cancer mortality in the elderly 1955-1992. *Eur J Cancer* 1996, 32A:652-672.
11. Levi F, LaVecchia C, Lucchini F, Te VC, Franceschi S: Mortality from Hodgkin's disease and other lymphomas in Europe 1960-1990. *Oncology* 1995, 52:93-96.
12. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC et al: Long-term survival in Hodgkin's disease. Relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am* 1995, 1:33-42.
13. Brdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB: Hodgkin's disease in the elderly. *Cancer* 1992, 70:830-834.
14. Loach M III, Brophy N, Cox R, Varghese A, Hoppe RT: Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990, 8:623-629.
15. Guinee VF, Giacco GG, Durand M, van der Blink JW, Gustavsson A, McVie JG, Zewuster R, Dische S, Fahey T, Lane W: The prognosis of Hodgkin's disease in older adults. *J Clin Oncol* 1991, 9:947-953.
16. Eghbali H, Hoerni-Simon G, de Mascarel I, Durand M, Chauvergne J, Hoerni B: Hodgkin's disease in the elderly: A series of 30 patients aged older than 70 years. *Cancer* 1984, 53:2191-2193.
17. Fuller LM, Gamble JF, Velazquez WS et al: Evaluation of the significance of prognostic factors in stage III Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer* 1980, 45:1352-1364.
18. Specht L, Gray R: Meta-analysis of randomized trials of more extensive radiotherapy (RT) and of adjuvant combination chemotherapy (CT) in early stage Hodgkin's disease (HD) (abstract 1250). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996, 15:410.
19. Biti G, Cimino G, Cartoni C, Magrini S, Anselmo A, Enrici R, Bosi A, Papa G, Gianarelli D: Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: Eight-year update of an Italian prospective randomized study. *J Clin Oncol* 1992, 10:378-382.
20. Tirelli U: Management of malignant lymphoma in the elderly: An EORTC retrospective evaluation. *Acta Oncol* 1989, 28:199-201.

Poděkování:

Autor děkuje Lize proti rakovině Praha, jmenovitě prof. MUDr. Zdeňku Dienstbierovi, DrSc., a prof. MUDr. Evženu Skalovi, DrSc., za cennou pomoc při práci s databází bývalého Hodgkinova týmu.

AKTUÁLNÍ POHLED NA ROLI HEMOPOETICKÝCH RŮSTOVÝCH FAKTORŮ GRANULOCYTÁRNÍ ŘADY PŘI STANDARDNĚ DÁVKOVANÉ CHEMOTERAPII U DĚTÍ

CONTEMPORARY VIEW ON THE ROLE OF HAEMOPOIETIC GROWTH FACTORS OF THE GRANULOCYTIC LINEAGE IN PAEDIATRIC ONCOLOGY

ŠTĚRBA J., DEMBICKÁ D.

ODDĚLENÍ DĚTSKÉ ONKOLOGIE, DĚTSKÁ NEMOCNICE JGM, FN BRNO

Souhrn: Rekombinantní DNA technologie umožnily v posledním desetiletí produkci hemopoetických růstových faktorů (CSF), které ovlivňují proliferaci, aktivaci a maturaci buněk hemopoetického systému. Nejpoužívanější jsou CSF myeloidní řady, zejména komerčně dostupné faktory stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) a granulocytů a makrofágů (GM-CSF). Původní, velmi optimistická očekávání ze zavedení CSF do klinické praxe se sice nepotvrdila, G-CSF a MG-CSF jsou nicméně jednou z nejpoužívanějších a nejnákladnějších součástí onkologické péče. Používání CSF v dětské onkologii je velmi široké, i přes absenci jednoznačných dat podporujících tak široké používání i navzdory vysokým nákladům spojeným s jejich použitím. Tento přehled je určen jedné z nejčastějších, ale také nejvíce kontraversních indikací G a GM-CSF profylaktickému použití ve standardně dávkované chemoterapii. V článku jsou diskutovány výsledky relevantních klinických studií spolu se souhrnem doporučení pro současnou pediatriickou praxi.

Summary: During the last decade recombinant, DNA technologies have facilitated development and production of haemopoietic growth factor (colony stimulating factors- CSF) that stimulate the proliferation and maturation of haematopoietic cells. The use of CSF (mainly granulocyte and granulocyte macrophage CSF) in children is widespread, despite the absence of conclusive supportive data, and despite the high cost of these drugs. This review is devoted to the one of the most controversial, but the most common reason for their use as well – prophylactic use. A summary of recommended uses of the CSF for pediatric oncology praxis and the relevant clinical studies discussion are presented.

Úvod

Navzdory nesporným úspěchům, kterých dosáhla dětská onkologie v posledních desetiletích, je zde stále skupina asi 30 % dětí, pro které zůstávají současně léčebné možnosti suboptimální. Naprostá většina dětských nádorů je zpočátku chemosenzitivní i radiosenzitivní a lze dosáhnout velmi dobré klinické odpovědi na standardně dávkovanou chemoterapii v podobě kompletní nebo velmi dobré částečné remise (CR, VGPR). Avšak u podstatné části iniciálně pokročilých a metastatických nádorů se dříve nebo později objeví recidiva (5,14). Buď zde znovu proliferuje chemosenzitivní nádor po původně suboptimální, inadekvátní léčbě, anebo je důvodem léčebného selhání vývoj resistance na podávaná cytostatika či radioterapii.

Obecně přijatý princip závislosti účinku na dávce i pro nádory dětského věku (19, 40, 41) pak vede ke snaze podávat stále vyšší a vyšší dávky chemoterapie s cílem navodit lepší protinádorový efekt. Efektivita chemoterapie je však limitována nežádoucími, vedlejšími účinky cytostatik. Při konvenčních, standardních dávkách chemoterapie - zpravidla myelosupresí. Intenzivnější a snad i efektivnější léčebné režimy zaměřené na zlepšení léčebné odpovědi a prodloužení přežití jsou také více a více myelosupresivní. Koncepce prevence myelosuprese se záměrem dalšího zvýšení léčebné intenzity a density a následně pak i léčebné odpovědi je tedy velmi lákavá. Jednou z cest je obnova krvetvorby (myeloidní rescue) cestou hemopoetických kmenových buněk (tedy megachemoterapie s následnou transplantací hemopoetických prekursorových buněk), další možností je pak samotná prevence vzniku myelosuprese, či zamezení nežádoucích důsledků již existující myelosuprese (tedy prevence vzniku závažných infekčních

komplikací) pomocí cytokinů - hemopoetických růstových faktorů (CSF).

Hemopoetické cytokiny jsou glykoproteiny o 100-200 aminokyselinách, které kontrolují proliferaci a diferenciaci hemopoetických progenitorových buněk. Názvy těchto glykoproteinů pocházejí z pokusů na buněčných kulturách, podle jejich stimulačního účinku na růst buněčných kolonií určitého typu. Komerčně běžně dostupné a klinicky hojně používané jsou dnes faktor stimulující růst kolonií makrofágů a granulocytů (GM-CSF) a faktor stimulující růst kolonií granulocytů (G-CSF). Jejich zavedení do klinické praxe koncem 80. let bylo provázáno obrovským entusiasmem a s očekáváním revoluce v medicíně, obdobné zavedení antibiotik (12). Dnes po více než 10 letech používání CSF ve světě a téměř 8 letech našich domácích zkušeností u dětí (42) jsme daleko méně optimističtí a názory na prospěšnost a oprávněnost používání hemopoetických růstových faktorů myeloidní řady nejsou v řadě indikací zdaleka jednoznačné.

Strategie klinického použití CSF

Klinické použití CSF je v zásadě buď profylaktické, nebo intervenční a hemopoetické cytokiny se ve standardně dávkované chemoterapii dětských nádorů používají:

A) v souvislosti se snahou zamezit myelosupresi a infekčním komplikacím z myelosuprese

1. jako primární profylaxe, kdy jsou hemopoetické růstové faktory podávány všem pacientům po chemoterapii, s cílem zamezit vzniku myelosuprese či zmírnit komplikace z myelosuprese plynoucí. V praxi to představuje podávání CSF po skončení chemoterapie, až do doby restituce myelopoese.

2. **sekundární profylaxe** znamená podání CSF u těch pacientů, u kterých se již vyskytla komplikace z neutropenie (především infekční), nebo nutnost redukovat dávky či prodloužit intervaly mezi jednotlivými cykly chemoterapie. Cílem sekundární profylaxe je zamezit novým, dalším episodám komplikací z neutropenie, nebo zamezit nutnosti redukovat dávky chemoterapie.

3. **intervenční použití** znamená podávání CSF jako součást léčby při již rozvinuté febrilní neutropenii.

B) v souvislosti se snahou o intenzifikaci léčebných režimů, kdy je vlastně prováděna profylaxe s cílem podat buď vyšší dávky, nebo umožnit častější podávání chemoterapeutických cyklů.

C) v méně obvyklých indikacích - např. tzv. **priming** (především u akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastického syndromu (MDS)). CSF jsou podávány několik dní před, eventuálně i během vlastní chemoterapie a mezi podáváním CSF a vlastní chemoterapií není zařazena žádná přestávka. Teoretickou výhodou této strategie je předpoklad vyšší proliferace leukemických buněk při terapii CSF a jejich uvedení do takových částí buněčného cyklu, kde budou snáze zasaženy chemoterapií.

CSF bývají někdy používány také s myeloprotektivním záměrem. V této indikaci jsou CSF podávány několik dní před plánovanou chemoterapií a aplikace CSF je ukončena 2-5 dní před plánovanou chemoterapií. Tato přestávka by po předchozí stimulaci teoreticky měla vést k uvedení hemopoetických kmenových buněk do proliferace klidových fází buněčného cyklu a tedy k nižší zranitelnosti buněk krvetvorby chemoterapií.

Profylaktické podání

Použití G-CSF a GM-CSF jako podpůrného prostředku v souvislosti s chemoterapií bylo vyvoláno a podporováno několika faktory a fakty. Řada retrospektivních analýz našla těsnou korelaci mezi dávkovou intenzitou chemoterapie a úspěšností protinádorové léčby jak u dospělých, tak u dětí (4, 17, 19). Koncem 80. let se také začaly objevovat povzbudivé zprávy o výsledcích I. a II. fáze klinického zkoušení nových cytokinů (2). Zdálo se tedy logické, že profylaktická léčba hemopoetickými růstovými faktory umožní - ať již eskalací dávek, nebo zkrácením intervalů mezi jednotlivými podáními - dosáhnout vyšší intenzity chemoterapie a následně tak i zlepšení antineoplastického efektu. Podávání CSF po proběhlé chemoterapii bylo tedy podrobeno ověřování v řadě klinických studií. Zpočátku - počátkem 90. let - byly práce většinou zaměřeny na průkaz toho, zda CSF skutečně zkracují dobu neutropenie, zda a jak snižují množství infekčních komplikací u neutropenií, zda zkracují dobu hospitalizace, nutnost nasazovat antibiotika, či nezbytnou dobu jejich podávání, a nebo zda umožňují podání vyšších dávek. Později se již studie zaměřovaly na to, zda použití CSF má nějaký prokazatelný efekt na hlavní cíl onkologické léčby - tedy prodloužení doby bez příznaků choroby či celkového přežití a nověji jsou v popředí již farmakoekonomické analýzy, hodnotící dopad léčby těmito velmi drahými preparáty z ekonomického hlediska.

Klinické studie opakovaně prokázaly, že cytokiny statisticky významně zkracují délku neutropenie a někde zlepšují odpověď na antibiotika (2, 3, 6, 27, 31, 45), v některých případech umožňují podávání intenzivnějších léčebných režimů, bez zvýšení rizika závažných, život ohrožujících infekčních komplikací (27, 47). S hemopoetickými růstovými faktory bylo možno významně zvýšit dávkovou intenzitu (35) u primárně myelotoxických cytostatik u dětských CNS nádorů až trojnásobně (22).

Lze shrnout, že cytokiny v podstatě neovlivnily samotný fakt dosažení či hloubku nadiru po chemoterapii, byly však schopny o něco (zpravidla jen o několik málo dní) zkrátit dobu trvání neutropenie. Přínos cytokinů k prodloužení celkového přežití, či farmakoekonomický přínos, zůstává však daleko méně jasný, pokud je vůbec nějaký. Příkladem může být randomi-

zovaná multicentrická studie Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) publikovaná v Journal of Clinical Oncology v roce 1998 (9). Přínos G-CSF v průběhu standardně dávkované chemoterapie zde byl ověřován randomizovaným způsobem u 263 pacientů s maligními germinálními nádory vysokého rizika. Rutinní používání G-CSF signifikantně zlepšilo možnost podat plánovanou chemoterapii včas, pacienti léčení G-CSF měli signifikantně vyšší dávkovou intenzitu chemoterapie, signifikantně méně episod neutropenické horečky. Nicméně tato příznivá fakta se naprosto nepromítla do prodloužení bezpříznakového období či celkového přežití těchto pacientů. U dětí jsou známy výsledky randomizované studie Puiho a dalších (33) o podávání G-CSF u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). Použití růstových faktorů nevedlo k signifikantnímu snížení počtu závažných infekcí ani hospitalizací pro febrilní neutropenii. Použití G-CSF neovlivnilo nijak dobu přežití bez známek choroby, ani nevedlo ke snížení nákladů na léčbu. K obdobným výsledkům došli i Laver a další při randomizovaném použití G-CSF u 89 dětí s ALL či pokročilým lymfoblastickým lymfomem (23). Za zmínku v této studii stojí ještě zjištění o výraznějším efektu G-CSF u dětí v pokročilejších fázích terapie, tedy v pozdní intenzifikaci. Wexler a další testovali přínos profylaktické aplikace GM-CSF u dětí a adolescentů se sarkomy léčených intenzivní chemoterapií. 37 dětí a mladistvých bylo randomizováno k léčbě 18 bloky chemoterapie s anebo bez CSF, počínaje 3. blokem chemoterapie. GM-CSF zde nepřinesl žádné zlepšení co se týče hloubky či trvání neutropenie, naopak užívání GM-CSF bylo spojeno se zhoršením trombocytopenie (49). Naopak pozitivní efekt GM-CSF na trombocyty popsal v retrospektivní studii u dětí s rekurentními solidními tumory Furman a další. Při srovnávání různých typů hemopoetických růstových faktorů - GM-CSF, IL-1 a PIXY 321 (fúzní protein kombinující IL-3 a GM-CSF) byl nejlepší klinický efekt na restituci myelopoesy jak u bílé, tak trombocytární řadě zaznamenaná po GM-CSF. Tento však zde byl však použit v prakticky trojnásobně vyšší, než běžně užívané dávce (11).

Zcela ojedinělé jsou zprávy o pozitivním vlivu CSF na dobu přežití. Jednou z nich je francouzská studie 2. fáze Michonova u 59 dětí s metastatickým neuroblastomem, kde byl G-CSF přidán k indukční chemoterapii. Cílem bylo posoudit incidenci, trvání a hloubku neutropenie během 4 cyklů chemoterapie. Přežití bez známek choroby (EFS) zde bylo signifikantně lepší ve skupině s G-CSF (2.4 roku versus 1.3 roku, $P=0.072$), nicméně doba sledování je krátká. Incidence neutropenie nebyla ovlivněna po 1. bloku, ale signifikantní rozdíl byl zaznamenán po blocích 2-4 (27). Obdobné pozorování, že reálný přínos CSF u dětí s ALL vysokého rizika se začíná projevovat až po 3. bloku intenzivní chemoterapie pochází také od prestižní skupiny BFM (52). Tato zjištění by mohla podporovat racionalitu sekundární profylaxe, ačkoliv její význam nebyl dosud potvrzen randomizovanou prospektivní studií.

Analýsou dle Markova byl hodnocen přínos profylaktické léčby CSF u pacientů s malobuněčných karcinomem plic. Rutinní použití hemopoetických růstových faktorů zde nevedlo ani ke snížení incidence febrilních neutropenií, ani nevedlo k ekonomickým úsporám. Farmakoekonomickou analýzou se zde jako racionální jevílo podávat CSF pouze skupinám pacientů s rizikem vzniku FN vyšším než 50% (20).

Farmakoekonomika profylaktického použití G-CSF u dětí s NHL byla ověřována u 149 dětí, kde CSF byl podáván s primárně profylaktickým záměrem po prvních 2 blocích chemoterapie. V závěru studie se doslovně uvádí, že poté, co byl prokázán jen omezený klinický význam profylakticky podávaného G-CSF u dětí s NHL, farmakoekonomické ukazatele neprokazují ani ekonomický efekt primárně profylaktické léčby CSF (38).

Dosavadní nepřesvědčivé výsledky s profylaktickým použitím CSF vedly k pokusům o využití kombinací G a GM-CSF

Tabulka profylaktického použití CSF u dětí – přehled dosavadních významnějších randomizovaných studií u dětí.

Typ CSF	Dg	Počet pacientů	Vliv použití CSF na:										Poznámka	Literatura		
			Incidence těžkých neutropenií		Trvání těžkých neutropenií		Potřeba hospitalizace		Potřeba antimikrobiální terapie		Incidence těžších infekčních komplikací				Celk. přežití	Ekonomický efekt
CSF podáván			Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích	Po prvních blocích	Po dalších blocích				
GM	Sarkomy	37	-	NS				NS		NS			Ns	-	Zhoršení trombocytopenie po CSF	Wexler 96
G	Neuroblastom	59	NS	S	S	NS	NS	NS	S	S	NS	NS	S	-		Michon 98
G	ALL	164		NS		S		S					NS	NS		Pui 97
G	ALL	34	S		S				S		NS	S	-	NS		Welte 97

profylakticky, sekvenčnímu podávání G-CSF a IL-3 při stimulačních k odběru periferních kmenových buněk (7,8) eventuálně k vývoji nových, účinnějších rekombinantně vyráběných růstových faktorů- například PIXY (11). Velmi nadějně zatím na rozdíl od PIXY 321 působil kombinovaný agonista receptorů pro IL-3 a G-CSF (1,15), i když alespoň v pediatrii dosud není zřejmá žádná výhoda oproti dosavadním G-CSF a GM-CSF (16).

V současné pediatrikoonkologické praxi jsou hemopoetické růstové faktory granulocytární řady velmi hojně používány, navzdory tomu, že jednoznačný průkaz jejich - ať již klinického či ekonomického přínosu většinou chybí. V přípravě pacientů na separaci periferních progenitorových buněk (PBSC) pro pozdější megachemoterapii a autologní transplantaci těchto PBSC může nadměrné předlčení pacientů růstovými faktory dokonce ohrozit získání dostatečně bohatého a kvalitního štěpu pro autotransplantaci. Existují kasiustiky, vedoucí k podezření, že používání G-CSF před seprací, v přípravě na separaci a po vlastní reinfuzi PBSC vede k opožděné rekonstituci imunutních funkcí, především T buněk a to zejména u tandemových autologních převodů PBSC (16). Jedním z důvodů hojného používání CSF v pediatrii je mimo jiné i fakt, že řada dnes používaných protokolů vznikala v letech 92-95, tedy v době největší popularity a boomu CSF. **Základním problémem zůstává, jestli intenzivnější léčba umožněná nákladným používáním CSF je také prokazatelně více efektivní, anebo jen více toxická.**

Konkomitantní chemoterapie a růstové faktory

Otevřeným problémem je otázka konkomitantního (současného, paralelního) podávání chemoterapie a CSF. Cílem je další, ještě výraznější intenzifikace chemoterapie, které by se mělo takto dosáhnout. Závažnou teoretickou námitkou proti současnému podávání CSF a chemoterapie, podpořenou i literárně (43) je obava ze zvýšené citlivosti mladých, rychle proliferujících kmenových buněk krvetvorby vůči současně podávané chemoterapii. Chemoterapie je tedy standardně podávána alespoň 48h po GM-CSF a 72h po G-CSF. Existují však práce, které koncepci konkomitantní chemoterapie a CSF podporují (25), a konkomitantní podávání CSF a chemoterapie je dnes i součástí některých aktivních léčebných protokolů renomovaných skupin z USA- např. protokol americké Pediatric Oncology Group - POG 9425 pro léčbu maligních lymfogramulomů vysokého rizika, nebo současná praxe Childrens Hospital z Philadelphie s konkomitantním použitím velmi intenzivní chemoterapie a CSF u neuroblastomů vysokého rizika. (16)

Intervenční použití

Febrilní neutropenie zůstávají jednou z nejzávažnějších komplikací protinádorové léčby. Standardním postupem léčby febrilní neutropenie je intravenósní antibiotická léčba za hospitalizace. U pacientů s febrilní neutropenií je známo, že hloubka a délka trvání neutropenie je významným prognostickým fak-

torem, a časná restituce myelopoese je známkou příznivého vývoje. Intervenční použití CSF znamená jejich podávání zároveň s antibiotiky a další léčbou při již rozvinuté febrilní neutropeni, se záměrem zkrátit délku neutropenie a snížit tak úmrtnost na tuto komplikaci protinádorové léčby. Hodnocení role CSF v léčbě rozvinuté febrilní neutropenie bylo věnováno několik studií, včetně randomizovaných, dvojitě slepých. (28,36,48) a byly nedávno shrnuty i v naší pediatrické literatuře. (21) Tyto studie zpravidla prokázaly statisticky signifikantní zkrácení doby neutropenie, i když v průměru jen o 1 den (37), některé prokázaly zlepšení odpovědi na antibiotickou terapii, (např. 28), ale počet febrilních dní zůstal zpravidla nezměněn, stejně jako se nepodařilo snížit úmrtnost u všech nemocných. Pediatrická data z profylaktického použití CSF naznačují, že největší význam by mohly mít růstové faktory u dětí léčených intenzivními schémata, chemoterapií již nějakou dobu předlčených a tedy pravděpodobně se sníženou regenerační schopností kostní dřene. (27,52) V určitém protikladu k tomuto by se mohla zdát data z randomizované francouzské studie Ravaudovy, kdy 68 dospělých pacientů s febrilní neutropenií bylo randomizováno ke standardní léčbě antibiotiky, nebo antibiotiky + GM-CSF. Pacienti byli dále stratifikováni podle intenzity podané chemoterapie na režimy s nízkým či vysokým rizikem indukce febrilní neutropenie. CSF v celém souboru signifikantně zkrátilo dobu trvání neutropenie, dobu nezbytné hospitalizace a trvání antibiotické léčby. Největší přínos však mělo podávání CSF u pacientů po níže rizikové chemoterapii, u pacientů po chemoterapii vyššího rizika nemělo podávání CSF žádný přínos (34). Aplikace těchto výsledků na děti je poněkud problematická, neboť v práci uváděná schémata vysoce rizikové chemoterapie odpovídají při srovnání se současnými schémata pediatrickými spíše pediatrické níže rizikové chemoterapii. Při analýze podskupin pediatrických pacientů s febrilní neutropenií léčených intervenčně CSF ve studii Mitchelově (28) se však zdá také, že největší přínos z intervenční aplikace CSF měli pacienti s méně myelosupresivními režimy. I přes stávající, nejednoznačné výsledky studií je velmi pravděpodobné, že existují skupiny dětí, které mají prospěch z intervenčního podávání CSF(3), a za takové je dosud možno považovat především pacienty s febrilní neutropenií a systémovou mykotickou infekcí, známými septického šoku, poruchami perfuse, hypotensí a orgánovou dysfunkcí. Je však zapotřebí tuto indikaci dále upřesňovat, s důrazem na lepší určení rizikových faktorů nepříznivého průběhu febrilní neutropenie, na vývoj metod k posouzení vitality kostní dřene a v neposlední řadě také na hlediska ekonomická.

Dávkování

Optimální dávkovací schéma nebylo pro děti ještě jednoznačně stanoveno. Studie I fáze klinického zkoušení sice vymezily určitou šíři dávkovacího pásma, ale k určení vztahu dávky a účinku byly příliš malé počtem pacientů a studie II a III. fáze

se zpravidla odehrávají pouze s jednou dávkou odvozenou z podobných studií u dospělých pacientů (6). Přestože byly v některých studiích I fáze navrženy dávky CSF 20-60 µgr/kg jako lepší (24), toto nebylo potvrzeno dalšími, (39) a nebyl potvrzen ani vztah mezi dávkou G-CSF a množstvím cirkulujících CD 34+ prekursorových buněk (26). Signifikantní zkrácení doby neutropenie a někde i febrilních neutropenií bylo v řadě japonských studií potvrzeno i po dávkách značně menších - až 1.5µgr/kg/den. (10). Tyto, i další výsledky (44) ukazují, že obdobných výsledků jako u dávek 5 µgr/kg/den může být dosaženo i dávkami nižšími.

Závěr

Entusiasmus a nadšení vzbuzené zprvu klonováním a později klinickou dostupností růstových faktorů myeloidní řady pro onkologicky nemocné přineslo obrovské množství údajů a informací týkajících se jak praktického klinického použití těchto nových látek, tak značně přispělo k obohacení znalostí o fyziologii a patofyziologii krvetvorby.

Před jejich komercializací se doufalo, že myeloidní CSF budou schopny zabránit neutropenickým komplikacím u většiny pacientů a zároveň dovolí podstatné zvýšení intenzity protinádorové chemoterapie. Randomizované klinické studie však významně zchladily počáteční optimismus a lze předpokládat, že současné komerčně dostupné myeloidní CSF - G-CSF a GM-CSF patrně dosáhly svého zenitu v oblasti klinického zkoušení, především v oblasti onkologie dospělých. Zde již existují poměrně přesná doporučení týkající se indikací a léčby CSF (3).

U dospělých pacientů léčených paliativní chemoterapií je dosud jen minimum údajů o tom, že intenzivní chemoterapie s podporou CSF přinesla významná zlepšení v oblasti prodloužení celkového přežití. Zpravidla odlišný cíl onkologické léčby u dětí (téměř vždy kurativní) a u dospělých (zpravidla paliativní) si však vyžaduje také odlišná kritéria při hodnocení užitečnosti a přínosu CSF u dětí a dospělých, a tedy pokračování klinických studií s CSF u dětí. U dětí bylo totiž používání intenzivních chemoterapeutických režimů (tedy s frekvencí febrilních neutropenií značně nad 50 % a tedy opravňující podporu růstovými faktory) přijato bez předchozího adekvátního testování. Potenciální přínos této strategie je tedy zapotřebí ověřit formou randomizovaných klinických studií.

Společným problémem dětské onkologie a onkologie dospělých nicméně zůstává ekonomická náročnost CSF. Vysoké náklady na léčbu těmito preparáty si vynutily farmakoeconomický rozbor jako nezbytnou součást hodnocení jejich klinické užitečnosti. Podstatnou součástí hodnocení role CSF v léčbě však musí být i kvalita pacientova života.

Současné názory a naši aktuální praxi lze shrnout do následujících bodů:

1. Oblast hemopoetických růstových faktorů v souvislosti s protinádorovou chemoterapií u dětí je i nadále předmětem intenzivního výzkumu a indikace podání hemopoetických růstových faktorů dětem by u nás měly být omezeny výhradně na specializovaná pediatricko onkologická pracoviště.

2. Pausální, rutinní podávání CSF všem dětem léčeným konvenčními dávkami chemoterapie se záměrem **primární profylaxe** nepřineslo žádný jednoznačný přínos a považujeme jej tedy za neúčelné, neefektivní a neekonomické.

3. Profylaktické podání hemopoetických růstových faktorů u dětí léčených konvenčními dávkami chemoterapie je možno považovat za oprávněné pouze u dobře definovaných skupin pacientů léčených intenzivními chemoterapeutickými režimy, především v rámci dobře organizovaných a kontrolovaných studií

a) buď s rizikem vzniku febrilní neutropenie vyšším než 40 až 50 %

b) tam, kde je cílem studie intenzifikace léčby, zejména zkrácení intervalů mezi bloky chemoterapie, například aktuálně probíhající studie evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) 80931 pro osteosarkom, nebo americké studie - Children's Cancer Group (CCG) 7942, či POG 9454 pro Ewingovy sarkomy vysokého rizika.

4. **Sekundární profylaxi** považujeme za oprávněnou u pacientů, kteří prodělali klinicky těžkou febrilní neutropenii, a dále tam, kde byla v průběhu neutropenie bakteriologicky dokumentována infekce mykotická, nebo bakteriální. CSF je možno zvažovat také tam, kde prolongovaná neutropenie působí podstatná zdržení v plánované chemoterapii, vynucuje si redukce dávek a udržení vysoké dávkové intenzity a density je přínosem pro pacienta. Není-li dostatek údajů o přínosu vysoké dávkové intenzity pro pacienta, nebo je li v popředí klinických obtíží nonneutropenická toxicita (např. mukositida, trombocytopenie) je na místě spíše redukce dávek.

5. G/GM-CSF nasazujeme zpravidla 72 h po ukončení chemoterapie, u dávce 5 µgr/kg. Preferováno je s.c. podání.

6. CSF vysazujeme zpravidla při prokazatelném vzestupu absolutního počtu granulocytů (ANC) po proběhlém nadiru nad hodnoty ANC > 1000 - 1500.

7. Další chemoterapie je zahajována alespoň 72 hodin po ukončení terapie G-CSF a alespoň 48 hod po GM-CSF. Pro konkomitantní podávání chemoterapie a CSF není dostatek relevantních klinických dat, a není tedy indikováno, s výjimkou pouze jasně definovaných klinických studií v pediatricko onkologických centrech.

8. Intervenční podávání CSF je oprávněné u nemocných s febrilní neutropenií nejvyššího rizika, především u systémových mykotických infekcí, u pacientů s febrilní neutropenií, která je komplikována kardiopulmonálním selháváním, klinickými či radiologickými známkami plicního zánětu.

Literatura

1. Abboud CA, DiPersio JF, Gordon L et al: Phase I/II study to determine the safety and tolerability of SC 70935 in patients with relapsed lymphoma receiving ESHAP. *Blood* 90 (10) 1997, Supl.1 1/2 765
2. Antman K, Griffin J, Elias A et al: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy induced myelosuppression. *A E J Med* 319: 1988, 594
3. American Society of Clinical Oncology, Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony Stimulating Factors: Evidence based Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 14: 1996, 1957 - 1960
4. Bonadonna G, Valagussa P: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *A Eng J Med* 304: 1981, 10
5. Bonilla MA, Cheung NV: Clinical progress in neuroblastoma. *Cancer Invest* 12: 1994, 644 - 653
6. Crawford F, Ozer H, Stoller R et al: Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *A Eng J Med* 325: 1991, 164-170
7. Deb G, Donfrancesco A, Sio LD, Cozza R, Castellano A, Paole F, Helson L: Shortened time to recovery from chemotherapy induced neutropenia in pediatric patients with high dose combined cytokines. *Anticancer Res*; 18(1B): 1998, 489-492
8. Engel H, Korbling M, Palmer J et al: Randomized trial of G-CSF alone vs sequential interleukin-3 (IL-3) and G-CSF treatment to peripheralize progenitor cells for apheresis and blood stem cell autotransplantation in patients with advance stage breast cancer. *Blood*, 84, 1994, 108a
9. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM: Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor prognosis metastatic germ cell malignancy. *J Clin Oncol*, 16, 1998, 716-724
10. Fukuoka M, Takada M, Masuda A et al: Dose intensive weekly chemotherapy (CT) with or without recombinant human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in extensive stage (ES) small cell lung cancer (SCLC) *Proc Am Soc Clin Oncol* 11, 1992, 290
11. Furman WL, Luo X, Marina A: Comparison of cytokines in children with recurrent solid tumors treated with intensive chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 20(1): 1998, 62-68

12. Gasson D, Golde J: Hormones that stimulate the growth of blood cells. *Clin Am* 1988, 259:62
13. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P: Randomized double blind, placebo - controlled phase III study of recombinant human granulocyte - macrophage colony stimulating factor as adjunct to induction treatment of high grade malignant non Hodgkin's lymphomas. *Blood* 82: 1993, 2329 - 2339
14. Graham-Pole J, Casper J, Elfenbein G: High dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 9: 1991, 152 - 158
15. Hamm J, Merkel D, Mortimer J et al: A phase I/II study of SC-70935, a novel hematopoietic growth factor with dual receptor agonist activity, demonstrated enhanced neutrophil recovery in advanced breast cancer patients receiving docetaxel. *Bone Marrow Transplantation*, 17, 1998, 76a
16. Hogarty M, Pediatric oncology Dpt. Childrens Hospital Philadelphia, osobní komunikace 1999, 2000
17. Hryniuk W: The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. V Helmann S, De Vila V, Rosenberg S eds. *Important Advances in Oncology 1988*. Philadelphia, JB Lippincott, 1988: 121
18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Inf Dis* 25: 1997, 551-573
19. Cheung A, Heller G: Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival and median progression free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9: 1991, 1050
20. Chouaid C, Bassinet L, Fuhrman C et al: Routine use of colony stimulating factor is not cost effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: An analysis using a Markov model. *J Clin Oncol* 16: 1998, 2700-2707
21. Kavan P, Novotný J, Koutecký J: Současné způsoby léčby febrilní neutropenie u onkologicky nemocných. *Čs Pediatr*, 54, 1999, 42 - 45
22. Klener P, Vrtiček J et al: Podpůrná léčba v onkologii. *Galén* 1998, 125 - 127
23. Lachance DH, Oette D, Schold SC et al: Dose escalation trial of cyclophosphamide with sagramostim in the treatment of central nervous system (CNS) neoplasms. *Med Pediatr Oncol* 24: 1995, 241 - 247
24. Laver J, Amylon M, Desai S, et al: Randomized trial of r-metHu granulocyte colony stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: A Pediatric oncology group pilot study. *J Clin Oncol*, 16: 1998, 522 - 526
25. Link C, Bicher A, Kohn E, et al: Flexible granulocyte colony stimulating factor dosing in ovarian cancer patients who receive dose intense taxol therapy. *Blood*, 83, 1994, 1188
26. Livingston RB, Concurrent G-CSF and Chemotherapy, Letter to editor, *J Clin Oncol*, 1998, 16, 3917
27. Martin-Murea S, Voso MT, Hohaas S: The dose of granulocyte colony stimulating factor administered following cytotoxic chemotherapy is not related to the rebound level of circulating CD34+ haemopoietic progenitor cells during marrow recovery. *British Journal of Haematology*, 101, 1998, 582-585
28. Michon JM, Hartmann O, Bouffet E, et al: An open label, multicentre, randomized phase II study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in pediatric patients with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 34(7): 1998, 1063 - 1069
29. Michel P, Morland B, Stevens M., et al: Granulocyte colony stimulating factor in established febrile neutropenia: A randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol*, 15, 1997, 1163 - 1170
30. Niethart JA: Dose intensity treatment of breast cancer supported by granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) *Breast Cancer Res Treat* 20: S, 1991, 15 - 23
31. Ogawara M: Problems and recommendations for use of G-CSF in lung cancer patients with neutropenia after chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 24: Supl 3: 1997, 439-444
32. Pettengell R, Gurney J, Manegold C et al: Granulocyte colony stimulating factor to prevent dose limiting lymphopenia in non Hodgkin's lymphoma: A randomized controlled trial. *Blood* 80: 1992, 1430 - 1436
33. Pirelli L, Scambia G, Fattorossi A, et al: Functional, phenotypic and molecular characterization of cytokine low responding circulating CD34+ haemopoietic progenitors. *British Journal of Haematology*, 102, 1998, 1139 - 1150
34. Pui CH, Boyet JM, Hughes WT, et al: Human granulocyte stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*, 336: 1997, 1781-1787
35. Ravaut A, Chevreau C, Canz L et al: Granulocyte - macrophage colony - stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low risk but not after high risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 16: 1998, 2930 - 2936
36. Ries F, Duhem C, Kleiber K et al: Phase I/II clinical trial of epirubicin and paclitaxel followed by granulocyte colony stimulating factor in a 2 week schedule in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 24(5 suppl. 19) S 17, 1997, 48-51
37. Riiikonen P, Saarinen UM, Makiperna A et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony- stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: A double blind placebo controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J*, 13: 1994, 197 - 200
38. Rubiales SA, Alvarez GG, Cortes CC et al: Colony stimulating factors in chemotherapy induced neutropenic fever. *An Med Interna* 15(2), 1998, 100 - 104
39. Rubino C, Laplanche A, Patte C: Cost minimization analysis of prophylactic granulocyte colony stimulating factor after induction chemotherapy for children with non Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 90 (10) 1998, 750 - 755
40. Sheridan W, Maher D, Wolf M et al: Assessment of three different dosages of r-metHu-G-CSF (filgrastim) as support for marrow engraftment after autologous bone marrow transplantation (ABMT) *Blood* 80, 1992, 331a
41. Smith M, Ungerleider R, Horowitz M: Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 83: 1991, 1460
42. Smith M: The impact of doxorubicin dose intensity on survival of patients with Ewing's sarcoma *J Clin Oncol*: 9 1991, 889
43. Štěrba J et al: Hemopoetické růstové faktory u dětí s hemoblastosami - naše první zkušenosti.. Sborník abstrakt IV. konference mladých lékařů Slovenské republiky, Donovaly, Banská Bystrica, 1992, 14
44. Tjan-Heijnen VCG, Biesma B, Festen J et al: Enhanced myelotoxicity due to granulocyte colony stimulating factor administration until 48 hours before next chemotherapy course in patients with small- cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 15: 1997, 1395 - 140
45. Toner G, Wollett A, Laidlaw C et al: Low versus standard dose G-CSF prophylaxis after chemotherapy: a randomized, crossover comparison. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12, 1993, 90
46. Trillet -lenoir V, Green J, Manegold C et al: Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29, 1993, A 319 - 324
47. Tsuruka A, Yatsunami J, Takayama K: Granulocyte-macrophage -colony stimulating factor stimulates tumor invasiveness in squamous cell lung carcinoma *Cancer* 82: 1998, 2173-2183
48. Vadhan-Raj S, Broxmeyer HE, Hittelman WN, et al: Abrogating chemotherapy induced myelosuppression by recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with sarcoma: Protection at the progenitor cell level. *J Clin Oncol* 10: 1992, 1266 - 1277
49. Velenga E, de Groot U, de Wit R: Randomized placebo controlled trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients with chemotherapy related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 14, 1996, 619 - 627
50. Wexler LH, Weaver-McClure L, Steinberg SM et al: Randomized trial of recombinant human granulocyte -macrophage colony-stimulating factor in pediatric patients receiving intensive myelosuppressive chemotherapy. *J Clin Oncol* 14: 1996, 901 - 910
51. Watari K, Oyawa K, Takahashi S: Pharmacokinetic studies of glycosylated recombinant human granulocyte colony -stimulating factors in various hematological disorders: inverse correlation between the half life and bone marrow myeloid cell pool. *Int J Hematol*, 66 (1) 1997, 57-67
52. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH et al: Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood*, 88: 1996, 1907-1929
53. Welte K, Riehm H: Granulocyte colony-stimulating factor in children with acute lymphoblastic leukemia: Letter to editor: *N Eng J Med*, 337, 1997, 1320

ATYPICKÁ PRIMÁRNA LOKALIZÁCIA A PRIEBEH MALÍGNEHO MELANÓMU

ATYPICAL MELANOMA LOCALISATION AND COURSE

JURGA, L.¹, DIENEROVÁ, M.¹, HARUŠTIAKOVÁ, M.², DEČKOV, I.³, BLÁŠKOVÁ G.³, DRABANT, Š.⁴, ONDRUŠ, I.⁵, DAMMAK, A.¹

¹ ONKOLOGICKÁ KLINIKA FNŠP A FZASP TRNAVSKEJ UNIVERZITY, TRNAVA

² INTERNÁ KLINIKA FNŠP, TRNAVA

³ PATOLOGICKO-ANATOMICKÉ ODDELENIE FNŠP, TRNAVA

⁴ ODDELENIE NUKLEÁRNEJ MEDICÍNY FNŠP, TRNAVA

⁵ ODDELENIE KLINICKEJ BIOCHÉMIE FNŠP, TRNAVA

Súhrn: Táto kazuistika pripomína, že na možnosť zriedkavých primárnych manifestácií malígneho melanómu treba myslieť a v prípade podozrenia po nich pátrať až dovedy, kým sa nedokáže opak. Sivofialovohnedé sfarbenie kože sprevádzané melanúriou sú obvykle príznakmi a nálezmi u pacientov s generalizovaným ochorením. Dostupné proliferatívne antigény/enzýmy (tkanivovo-polyeptidový antigén, tymidín kináza, neurón-špecifická enoláza) sú málo špecifické i senzitivne, sprevádzajú obvykle až diseminované ochorenie.

Kľúčové slová: Extraktánny malígny melanóm, melanúria, sivofialovohnedé sfarbenie kože, nádorové markery u malígneho melanómu (TPA, TK, NSE)

Summary: This case report calls attention to the possibility of rare primary manifestations of malignant melanoma. In the case of suspicion of such lesions, there is necessity to search for them thoroughly. Grey-violet-light brown coloration of the skin accompanied by melanuria are usually late signs of disseminated disease. Available proliferating antigens/enzymes (tissue polypeptide antigen, thymidine kinase, neuron-specific enolase) have low specificity and sensitivity; they usually accompany disseminated disease.

Key words: Extracutaneous malignant melanoma, melanuria, Grey - violet - light brown coloration of the skin, Tumor markers in malignant melanoma (TPA, TK, NSE)

Úvod

Incidenca malígneho melanómu stúpa sústavne od roku 1930 a miera jej vzostupu je vyššia než u iných zhubných nádorov (3). Malígny melanóm postihuje všetky vekové kategórie (od 20 do 70 rokov) - priemerný vek výskytu je 57 rokov (8).

Je mierne častejší u mužov než u žien (1,2 : 1). U mužov sa najčastejšie vyskytuje na trupe, u žien na končatinách. Prognóza ochorenia je o niečo lepšia u žien než u mužov (3). Viac než 96% melanómov predstavujú kutánne lézie; malígny melanóm však môže vychádzať z pigmentových buniek retiny (choroidálny/okulárny melanóm) a slizníc nazofaryngu, vulvy, análneho kanála, atď. Extraktánne malígne melanómy sa diagnostikujú obvykle v pokročilejšom štádiu a sú teda horšie kurabilné (5). Ich prognóza je preto obvykle zlá (3,8).

V anamnéze 38-ročného pacienta je údaj o recidivujúcich bronchopneumóniách opakovane liečených v Národnom ústave tuberkulózy a respiračných chorôb - Podunajské Biskupice. Liečba bola komplikovaná toxickou hepatopatiou (etylalkohol) a akútnou pankreatitídou.

V septembri 1997 bol chorý prijatý na Internú kliniku FNŠP za účelom diferenciálnej diagnostiky suspektneho neoplastického procesu. Pacient udával bolesti v epigastriu a pod prvým rebrovým oblúkom. Úbytok na hmotnosti bol 20 kg/2 mesiace. Pridružili sa edémy dolných končatín.

Na Internej klinike bola pri sonografickom vyšetrení zistená hepatosplenomegália s metastázami v pečeni a slezine. Scintigrafia heparu ^{99m}Tc - Sn koloidom potvrdila hepatospleno-

megáliu s ložiskami metastáz, scintigrafia skeletu ^{99m}Tc - MDP ukázala zasa ložisko zvýšenej osteogenézy v 6. rebre vpravo, najpravdepodobnejšie na podklade osseálnej metastázy. Nález bol sprevádzaný vzostupom sérových aktivít ek-rečných hepatálnych enzýmov (γ -glutamyl-transferáza, alkalická fosfatáza), aminotransferáz, laktátdehydrogenázy, sedimentácie erytrocytov a poklesom hladiny sérového albumínu.

V izoenzymograme alkalickej fosfatázy prevládal cholestatický izoenzým (50,2%), kým aktivity pečeneového a kostného izoenzýmu boli vnútri referenčných hodnôt.

Z nádorových markerov sa zistila vysoká hladina neurón-špecifické enolázy (NSE = 150 ng/ml), zvýšená hladina β_2 -mikroglobulínu (β_{2m} = 3,7 mg/ml) a tymidín-kinázy (TK = 8,6 U/l). Naše onkologické konziliárne vyšetrenie počas diagnostickej hospitalizácie chorého na Internej klinike na základe vyšetrenia nádorových markerov odporúčalo pátrať po nádore neuroektodermového pôvodu, malobunkovom karcinóme pľúc, resp. malígnom lymfóme.

Skiagrafia, konvenčná tomografia hrudníka a bronchokopia boli negatívne. Uzlinový syndróm sa nezistil. Pridružilo sa sivofialovohnedé sfarbenie pokožky hornej polovice tela a tmavé sfarbenie moča. Vyšetrenie moča na žltové farbivá a porfyríny bolo negatívne. Indikovali sme preto vyšetrenie melanínu v moči. Zistila sa výrazná melanúria, ktorá mala vzostupnú tendenciu (306 μ mol/l, 1169 μ mol/l, 1755 μ mol/l). Referenčná hodnota je 0-85 μ mol/l. Očné vyšetrenie s pod-

zrením na okulárny melanóm, ktorý predilekčne metastazuje do pečene, bolo negatívne.

Pacient bol vyšetrený na Oddelení včasnej diagnostiky a onkodermatologickej ambulancii Národného onkologického ústavu v Bratislave. Zistilo sa primárne sivofialové ložisko malígneho melanómu s depigmentáciou v strede lokalizované v cavum conchae a v ústí vonkajšieho zvukovodu so známami regresie. Vzhľadom ku generalizácii ochorenia sa biopsia tumoru nevykonala. V priebehu ochorenia sa manifestovali kožné a podkožné metastázy na čele („in – tranzitné“ MTS). Išlo teda o klinické štádium IV (M_{1a} a M_{1b}).

Pacient bol preložený na Onkologickú kliniku FNŠP, kde bol začiatkom októbra 1997 vykonaný pokus o paliatívnu chemohormonoterapiu „DVP“ plus Tamofixén 2 x 10 mg p. o. (11). „DVP“ Dakarbazín 800 mg/m² i. v. 1. deň
Vinblastín 1,6 mg/m² i. v. 1. až 5. deň
Cisplatina 20 mg/m² i. v. 2. až 5. deň
každé 3 týždne.

Po 1. cykle chemoterapie sme zaznamenali čiastočný ústup klinickej symptomatológie (ústup bolesti, edémov, palpačné zmenšenie heparu a lienu). Začiatkom novembra 1997 sme preto aplikovali 2. cyklus chemoterapie s cytoprotektorom amifostinom (Ethyol^R 340 mg/m² v 15 min. infúzii 30 minút pred podaním cisplatinu).

Krátko nato sa klinická symptomatológia opäť zväzrasnila (difúzne bolesti v abdomene, edémy dolných končatín, dýchavičnosť). Na rtg hrudníka sme zistili vysoký stav bránic spôsobený extrémnou hepatosplenomegáliou. Napriek použitiu cytoprotektíva sme zaznamenali známky hematologickej a metabolickej toxicity, osobitne cisplatinu (trombocytopenia, 13 x 10⁹/l, leukopénia 2,7 x 10⁹/l, anémia 2,43 x 10⁹/l, hypokalciémia 1,67 μmol/l, hyponatriémia 123 μmol/l).

Napriek intenzívnej supportívnej terapii chorý dňa 15.11. 1997 za príznakov pľúcneho edému zomiera.

Pri nekropsii bol potvrdený malígny melanóm vonkajšieho zvukovodu s mnohopočetnými metastázami do rebier, do heparu a sleziny s extrémnou hepatomegáliou (hmotnosť 6840 g), splenomegáliou (hmotnosť 1350 g) a ascitom (1000 ml). Potvrdili sa tiež ťažké edémy dolných končatín a bilaterálny pľúcny edém.

Diskusia a záver

Očný melanóm, na ktorý sme po zistení melaninúrie pri náleze hepatálnych metastáz mysleli, sa nepotvrdil. Je vzácny a tvorí 1 % malígnych melanómov (3,8). Rovnako vzácne sú tiež melanómy slizníc a CNS (11). Kurabilita kutánných a subunguálnych malígnych melanómov môže byť za predpokladu včasnej detekcie a následnej chirurgickej exerézy ako definitívnej liečby, vysoká (9). V prípade vysokého rizika recidívy je vhodná adjuvantná liečba modifikátormi biologickej odpovede (interferón -α). Kurabilita pokročilých štádií ochorenia je naopak veľmi nízka (3,8,10).

Je známe, že u 10 % chorých sa nepodarí zistiť primárna lézia (4). Týka sa to najčastejšie subunguálnych malígnych melanómov a melanómov v oblasti hlavy a krku (fossa nasalis, paranazálne sínusy, atď.).

Relatívne dobré výsledky poskytuje systémová chemoterapia u kožných, podkožných a uzlinových metastáz, čiastočne tiež u metastáz pľúcnych (2,7,8). Kostné i pečeneové a mozgové metastázy odpovedajú málo alebo vôbec (1,4). Potvrdilo sa to v plnom rozsahu i u pacienta, ktorý je predmetom kazuistiky.

Naša kazuistika poukazuje na neobyčajnú záľudnosť primárneho malígneho melanómu, ktorý často rastie veľmi pomaly. Primárny malígny melanóm nášho chorého vykazoval dokonalú klinické známky regresie. Plošný rast bez metastazovania môže trvať i niekoľko rokov, stačí však krátke obdobie vertikálneho rastu a z vcelku benígnej lézie sa stane vysoko malígny nádor (6).

Naša kazuistika pripomína, že na možnosť zriedkavých primárnych manifestácií malígneho melanómu treba myslieť a v prípade podozrenia po nich pátrať až dotedy, kým sa nedokáže opak. Postrádame žiaľ dostatočne senzitivný a špecifický nádorový marker. Univerzálne proliferáčny antigén/enzým (tkanivovo-polypeptidový antigén - TPA/tymidín kináza - TK) sú málo špecifické a sú zvýšené obvykle až u diseminovaného ochorenia. To isté platí pre neurón-špecifickú enolázu (NSE).

Sivofialovohnedé sfarbenie kože sprevádzané melaninúriou sú obvykle prejavmi generalizovaného ochorenia.

Literatúra

1. Cohen, G.L., Falkson, C.I.: Current treatment options for malignant melanoma. *Drugs*, 55,6, 1998, 791-799.
2. Falkson, C.I., Ibrahim, J., Kirkwood, J. et al.: A randomized phase III trial of dacarbazine (DTIC) versus DTIC - interferon alfa - 2b (IFN) versus DTIC - tamoxifen (TMX) versus DTIC + IFN + TMX in metastatic malignant melanoma: An ECOG trial (abstract no. 1350). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 15, 1996, 435.
3. Gill, P. G.: Malignant melanoma: A clinical perspective. In: Olweny, G. M. (ed) *Cancer: Changing concept in management*. *Med. J. Austral.*, 155, 11, 1991, 54-61.
4. Kirkwood, J.M.: Preclinical studies, experimental therapeutics and clinical management of advanced melanoma (review). *Curr. Opin. Oncol.*, 4, 1992, 368-379.
5. Kirkwood, J. M.: Systemic therapy of melanoma. *Curr. Opin. Oncol.*, 6, 1994, 204-211.
6. Legha, S.S.: Current therapy for malignant melanoma. *Semin. Oncol.*, 16, Suppl. 1, 1989, 34-44.
7. Legha, S.S., Ring, S., Bedikian, A. et al.: Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin - 2 and interferon - alpha. *Ann. Oncol.*, 7, 1996, 827-835.
8. Mc Carthy, W. A., Shaw, H. M.: Progress symposium - malignant melanoma. *Wld. J. Surg.*, 1, 1992, 155-286.
9. McClay, E. F., Mastrangelo M. J., Berd, D. et al: Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma. *Int. J. Cancer*, 50, 1992, 553-556.
10. Retsas, S., Quigley, M., Pectasides, D. et al.: Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma: adjuvant vindesine improves survival. *Cancer*, 73, 1994, 2119-2130.
11. Rusthoven, J.J., Quirt, I.C., Iscoe, N.A. et al.: Randomized, double-blind placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine and cisplatin with or without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996, 2083-2090.

POSTAVENÍ CHIRURGICKÝCH OBORŮ V ONKOLOGII J. ŽALOUĐÍK

UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM BRNO

Postavení chirurgických oborů neodpovídá proporcím zastoupení chirurgické péče o onkologicky nemocné (viz tab. 1). Onkologicky nemocný je v současném pojetí operován chirurgem a poté předáván „onkologovi“, jakoby operace nebyla podstatnou součástí komplexní onkologické léčby nádoru. Z důvodů historického členění oborů, které vyhovuje stále spíše medicínským specializacím než zájmům nemocných na integrovaných činnostech podle diagnóz, stereotypního vidění onkologie jako světa konzervativní léčby, děleného na sféru vlivu radiační (radiation oncology) a internistické, chemoterapeutické onkologie (medical oncology), i vinou vlastní neochoty či nezájmu chirurgů deklarovat odpovědnost za celý osud onkologicky nemocných v okruhu své chirurgické specializace, je onkologický pacient v časnějších a kurabilních stádiích operován „neonkology“ a až poté léčen „onkology“. Plně do kompetence „onkologů“ spadá pak nemocný s pokročilým nádorovým onemocněním, často již inkurabilním. Současné pojetí a terminologie vedou k poněkud paradoxnímu závěru, že kurabilní, časná a ultračasná (prekancerózy) stadia solidních nádorů jsou plně v rukou „neonkologů“, kterým však orientace na méně pokročilé fáze nádorového onemocnění umožňuje být vlastně nejspěšnějšími odborníky v onkologii, v níž oficiálně příliš nefigurují.

Tab.1: Proporce zastoupení léčebných modalit u vybraných onkologických diagnóz v % (data NOR 1996):

Zhoubné nádory	Abs. incidence	Chirurgická / radikální léčba	Radio-terapie	Chemo-terapie	
žaludku	2191	59	36	1	10
tlustého střeva	3850	82	64	5	27
konečnicku	3112	80	54	28	26
pankreatu	1556	40	5	2	6
žlučových cest	1083	54	24	1	3
mléčné žlázy	4442	80	67	49	46
průdušek a plic	6291	12	7	26	26
ledvin (muži)	1525	70	60	6	11
vaječnicků	1250	79	54	7	60
hrtanu	517	78	41	63	13

Což tak připustit, že drtivá většina nemocných s nádory trávicího traktu je v každodenní praxi v rukou chirurgů a endoskopujících gastroenterologů, pacientů s nádory močového traktu v rukou urologů, ženských nádorů v rukou gynekologů, nádorů hlavy a krku v kompetenci stomatochirurgů a otorhinolaryngologů a tak dále. Pochopitelným požadavkem zůstává, že lékař léčící onkologická onemocnění má být řádně onkologicky erudován. Je však otázkou, jakou onkologii a v jakém rozsahu máme na mysli. Není jisté nutné ani žádoucí, aby třeba onkologicky profilovaný urolog ovládal chemoterapii maligních lymfomů, stejně jako hematolog obvykle nezvládá operační nebo radioterapeutické postupy. Univerzální onkolog neexistuje a bude ku prospěchu věci, když tuto zřejmou skutečnost zohledníme i ve specializačních atestacích. Jde pouze

o to promítnout skutečný stav věcí do vyhlášky o specializačních a nadstavbových atestacích. Uznat, že klinická onkologie stojí na třech pilířích, kterou jsou radioterapie, chemoterapie a chirurgická léčba, že chirurgické obory jsou již přirozeně diferencovány a že není žádný objektivní důvod, proč by se příslušný specialista nemohl prokazovat nadstavbovou specializací z urologické onkologie, digestivní onkologie, pneumoonkologie, gynekologické onkologie a podobně, tedy hlubší onkologickou orientací v oboru, který vykonává a v jehož rámci se profiluje na léčbu onkologicky nemocných. Nesporně brzy „objevíme“ i čtvrtý (či pořadím první) pilíř onkologie, a to diagnostické obory. V radiodiagnostice se již výrazně odlišují odborníci zabývající se mamární diagnostikou třeba od angiologicky zaměřených specialistů. Zdálnivá univerzálnost patologií je také pouze relativní a z praxe dobře víme, že třeba diagnostika lymfomů má již své vyhledávané speciality. S nástupem molekulární patologie lze pak očekávat profilaci na onkologická onemocnění spíše podle problémových než morfologických okruhů (detekce mikrometastáz, prediktivní onkologie, diagnostická genotypizace, chirurgická patologie). Tento trend je nevyhnutelný s nárůstem nových poznatků, technologií a požadavků kladených v jednotlivých oborech.

Vraťme se však zpět k chirurgickým oborům. V dohadování o kompetence mezi představiteli radiační onkologie, klinické onkologie (jimiž jsou míněni především internisté—chemoterapeuté), zástupci onkologicky orientovaných specialistů z řad gynekologů, urologů, pneumologů, otorhinolaryngologů a dalších, jakož i té části obecných chirurgů, která si svůj podíl na stavu onkologické péče u nás začíná uvědomovat, poněkud zaniká aspekt společných problémů a rezerv, které toto heterogenní společenství odborníků v boji se zhoubnými onemocněními skutečně má před sebou. Tyto společné problémy a rezervy mají značné vyšší dopady na stav onkologické péče u nás než dílčí pokroky nebo rozdíly v léčebných postupech. Jsou to především pozdní diagnostika většiny onkologických onemocnění, rezervy v určení stadia nádorového onemocnění a tím i adekvátní léčby, histologické verifikaci patologického procesu, či dokonce průběhu onemocnění zcela mimo zdravotní péči, kdy prvním diagnostikem se stává post mortem až patolog. Že nejde o výjimečné situace nebo zanedbatelné počty případů je z dat NOR 1996 dokumentováno v tabulce 2.

Integrovaná onkologická péče problémově zaměřená na skupinu diagnóz je perspektivnější a více kompetitivní jak je zřejmé z vývoje v pediatričké onkologii a hematookologii. Zbývá podobnou situaci, vedoucí až k regionálním, celonárodním nebo mezinárodním kooperativním skupinám schopným vyhodnocovat své výsledky (viz například Česká myelomová skupina

Tab.2: Rezervy v systému onkologického zachytu a diagnostiky v ČR – vybrané onkologické diagnózy / údaje v % / (data NOR 1996):

Zhoubné nádory	Diagnostikováno až po úmrtí	Stadium neurčeno	Primární pokročilé stadium III-IV
žaludku	18	40	64
tlustého střeva	12	26	50
konečnicku	9	28	45
pankreatu	32	33	93
žlučových cest	27	28	88
mléčné žlázy	5	19	29
průdušek a plic	23	31	76
ledvin (muži)	15	20	38
vaječnicků	10	28	60
hrtanu	7	11	56

na – www.uoc.muni.cz), navodit také u solidních nádorů dospělého věku, které tvoří přes 90 % onkologické problematiky. Při poměrně konsolidované obci radiačních onkologů a onkologických chemoterapeutů je úspěch této cesty závislý právě na diferenciaci v chirurgických oborech. Protože ani uvědomělá poselství či deklarace změnu nezajistí, je zapotřebí se opírat o reálná opatření. Patří k nim především: 1. kodifikace nadvahových specializačních atestací pro onkologicky profilmované specialisty z chirurgických oborů, 2. ustavení onkologických ordinariátů v chirurgických oborech, 3. intenzivnější komunikace a sladování zájmů v rámci Sekce chirurgické onkologie při České onkologické společnosti (www.linkos.cz) i onkologických sekcích jiných odborných společností (gynekologie, urologie, pneumologie, otorhinolaryngologie aj.). Na manažerském kurzu American Cancer Society nás učili pravidlo „set the standard before the law comes“. Nevzniknou-li nové standardy odborné spolupráce zdola, v odborných společnostech a mezi specialisty, kteří se onkologickou problematikou každodenně zabývají, je možné, že k nám sestoupí po čase od zelených stolů v legislativních podobách, které se nám nebudou pranic zamlouvat a nad nimiž už projevíme, jako opakovaně v minulosti, jen opožděnou lítost. Projevená lítost je možná polehčující okolností u občanského soudu, ale je málo platná při posuzování údajů uvedených v tabulce 2 a hledání cest jak prezentovat optimističtější onkologické výsledky.

ČINNOSTI LIGY PROTI RAKOVINĚ PRAHA

Liga proti rakovině Praha vznikla jako nevládní humanitární organizace v r. 1990. Sdružuje nádorově nemocné, rodinné příslušníky, laické aktivisty a profesionální zdravotníky. Cílem snažení je nádorová prevence, zlepšení kvality života onkologických pacientů a podpora protinádorového výzkumu. Tyto tři směry činnosti charakterizuje trojlístek loga Ligy.

V rámci preventivní činnosti Liga vydává brožury o rizikových činitelích v našem životě, zlozvycích škodících našemu zdraví a o správné životosprávě a výživě. Jde o faktory, které zvyšují riziko vzniku zhoubných nádorů. Usiluje o snížení počtu kuřáků u nás. Ve srovnání např. s Finskem u nás kouří téměř trojnásob více mužů, zatímco počet kuřáček je jen o 40 % vyšší. Počet stálých nebo příležitostných kuřáků je u nás 32 % mezi muži a 22 % mezi ženami.

Nádorová telefonní linka je stálá služba v pracovních dnech, kdy lékař odpovídá na dotazy. Na telefonním čísle 02/90 05 01 01 od r. 1992 se uskutečnilo na 15 000 telefonátů. V r. 1999 jich bylo 2 710 s 3 079 dotazy. 32 % těchto dotazů se týkalo vlastní léčby pacienta, 16,9 % nádorové prevence a 5,8 % následné péče. 90 volajících si vyžádalo osobní konzultaci. Dotazy se týkaly nejčastěji nádorů prsu (32,9 %), pohlavních orgánů (12,5 %), močového ústrojí (10,2 %) a zaživacího systému (8,7 %).

Aktivní pomoc byla poskytnuta ve 40,3 %, rada ve 43,7 % a písemné materiály v 5,4 %. Léčba bolesti u nádorových chorob byla předmětem 0,6 % telefonátů. Na provoz telefonní linky přispívá MZ ČR.

Liga organizuje ve spolupráci s Rekondičním onkologickým centrem o.p.s. ozdravné pobyty pro pacienty po ukončené léčbě. Od r. 1994 bylo realizováno 37 čtrnáctidenních rekondičních cyklů, na kterých se vystřídal 804 frekventantů. Rekondiční pobyty slouží nejen ke zklidnění nemocných, ale pomáhají jim při soužití s nádorovým procesem. Na pobyty částečně přispívá MZ ČR.

V r. 1994 byly zahájeny ambulantní rekondiční kurzy pro pacienty, kteří ukončili protinádorovou léčbu. V pěti odpoledních blocích 6 lékařů, 2 zdravotnické pracovnice, psychologka a onkologická pacientka s účastníky kurzu hovoří o nádorové nemoci. Snaží se o jejich zklidnění a společně v besedách je učí jak s nádorovou chorobou žít a jakou mají dělat prevenci. Kurzy s výjimkou letních měsíců budou probíhat celoročně. Zájemci se mohou přihlásit na nádorové lince nebo na čísle 02/24 91 97 32 i s předstihem.

Velmi obsáhlá je publikační činnost Ligy. Bylo vydáno 30 titu-

lů jak preventivního, tak poradenského charakteru. Tituly jsou ve stovkách nabízeny zdravotníkům během zdravotnické výstavy Pragomedika a především praktičtí lékaři si je mohou vyžádat do svých ordinací. Jsou trvale k dispozici zdarma na sekretariátu Ligy.

Nejvíce si představitelé Ligy cení dvě celostátní aktivity – Květinový den a Běh Terryho Foxe. 10. května v letošním roce již počtvrté vyjdou do ulic dvojice malých lidí ze středních škol, junáci, členky Českého svazu žen a Sdružení dobrovolných onkologických organizací, aby nabízeli symbolický žlutý květ měsíčku lékařského a k němu leták se zdravotním doporučením. Loni to byly návody na samovyšetřování prsů nebo varlat, letos to bude tučet rad o správné výživě.

Ze získaných peněz – a v r. 1999 se vybralo 6 260 000 Kč – Liga přispívá na činnost onkologických klubů, financuje tisk a distribuci preventivních a poradenských brožur pro zdravé a nemocné a založila fond na rekonstrukci modelového rekondičního centra na Pleši. Ze sbírky je financován projekt v mateřských školách „Já kouřit nebudu a vím proč“.

V letošním roce zahájí provoz preventivní a následně onkologické péče jako nestátní zdravotnické zařízení, kde pacienti ponесou zhruba 30 % nákladů a zbytek bude placen ze sbírky.

K 10. výročí založení Ligy bude udělena poprvé cena ve výši 50 000 Kč za nejlepší odbornou publikaci s onkologickou tematikou mladému vědci do 35 let.

Druhou celostátní akcí, na které se Liga spolupodílí, je Běh Terryho Foxe. Je pořádán na paměť mladého Kanadana, který podlehnul zhoubnému bujení. Pa amputaci s protézou dolní končetiny zahájil demonstrační běh Kanadou a zahájil sbírku na onkologický výzkum. Běh neukončil. Choroba to nedovolila. Štafetu převzali organizátoři v desítkách států ve světě a v České republice se poběží v letošním roce 8. ročník za podpory kanadského velvyslance, České obce sokolské a Klubu fair play. Loni se běhu účastnilo 86 204 běžců, kteří přispěli na výzkum proti rakovině 3 858 704 Kč.

Liga tyto prostředky rozděluje grantovým způsobem mezi výzkumná pracoviště. Mezi běžci pak šíří tiskoviny s preventivním obsahem.

Pracovníci Ligy preventivně informují lékařskou i onkologickou odbornou veřejnost a přednášeli na Spolku lékařů v Praze a na Brněnských onkologických dnech.

V květnu 2000 je v Praze Mezinárodní onkologické sympozium organizované Ligou, které bylo zařazeno mezi akce UICC. Liga je členem UICC (Mezinárodní unie proti rakovině) a ECL (Asociace evropských lig proti rakovině). V souladu s programy Evropské unie přejímá některé projekty a přizpůsobuje je českým podmínkám. Příkladem je plakát „Jak z toho ven“ – v originále „Passport for life“ – propagující nekuřáctví, boj proti drogám, alkoholismu, AIDS a stresu mezi mládeží.

Evropský týden proti rakovině (od 9. do 15. října) bude zaměřen na správnou výživu i u nás. Přehmaty ve výživě se odhadují až jako třicetiprocentní podíl rizikových faktorů podléhajících se na vzniku rakoviny. Je to stejný podíl jako kouření.

Rozsáhlou činností a působením na naši veřejnost by Liga nemohla uskutečnit bez spolupráce s médii. Patří jim vřelý dík.

Liga je otevřenou občanskou iniciativou a věříme, že počet členů a podporovatelů bude stále stoupat, neboť je v zájmu celé naší společnosti, ale i každého z nás osobně, abychom dbali o své zdraví a podkud onemocníme, abychom se uměli s nemocí vyrovat a úspěšně jí čelit. Uvítáme ještě intenzivnější spolupráci s lékaři, onkology i orgány odborných společností.

Uvědomme si s velkým myslitelem Konfuciem: Zbabělost je, když víme, co máme činit, a neděláme to.

Zájemcům o spolupráci nebo podporu uvádím kontaktní údaje: Liga proti rakovině,

Na Slupi 6, 128 42 Praha 2,
tel.: 02/24 91 97 32, 90 05 01 01,
e-mail: lpr@lpr.cz,
<http://www.lpr.cz>.

Prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrC.
předseda Ligy proti rakovině

POKYNY PRO AUTORY ČASOPISU „KLINICKÁ ONKOLOGIE“

Časopis je vydáván Českou lékařskou společností J. E. Purkyně, je úzce odborně profilovaný Českou a Slovenskou onkologickou společností. Je odborným lékařským časopisem s vědeckým zaměřením, který soustřeďuje informace s onkologickou tematikou.

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. K publikaci v časopise „Klinická onkologie“ může být přijat pouze takový rukopis, který *nebyl publikován v jiném časopise*. Výjimku tvoří pouze abstrakta a sborníky vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte ve dvou kopiích a v elektronické podobě. Papírové kopie dvakrát včetně tabulek, grafů, obrázků a seznamu použité literatury.

Elektronickou podobu zasílejte na disketě 3,5", eventuálně ZIP 100MB, JAZ 1GB nebo CD-ROM. Texty ukládejte do holého textového formátu s příponou **.TXT**. Při přenosu textu z počítače Macintosh je možno použít jakéhokoliv standardního postupu. Grafiku ukládejte ve formátu **.AI**, fotografie ve formátu **.TIF**.

Článek může být napsán v *českém, slovenském* nebo *anglickém* jazyce; s nadpisem článku, souhrnem a klíčovými slovy přeloženými do anglického (českého nebo slovenského) jazyka.

Omezte používání zkratk. Pokud je uvedena, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpise souhrnu nelze zkratky použít.

Práce musí být formulovány s konečnou platností. Při autor-ské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korektury musí být podle platných zvyklostí (ČSN 88 0410). Grafy, obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Obvyklé je provedení černobílé. Písmena, číslice a symboly musí být tak veliké a silné, aby i po zmenšení byly dobře čitelné. Podobně zpracujte i tabulky. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj. Legendy k ilustracím se pšíší na zvláštní list.

Materiály (většinou schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů a publikací) mohou být publikovány jen s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají autor-ské/nakladatelské právo. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

ÚPRAVY JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Přehled

- krátký výstižný název práce/přeložený do angličtiny
- příjmení, zkratka jména autora/ů,
- úřední název pracoviště autora/ů
- 2x **souhrn** v češtině/angličtině 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, kasuistika

- krátký výstižný název práce/přeložený do angličtiny
- příjmení, zkratka jména autora/ů,
- úřední název pracoviště autora/ů
- 2x **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,*
- *cíl práce*
- *metody*
- *výsledky*
- *diskuze*
- *závěr*

- literatura
- poděkování jiným organizacím, sponzorům

Zprávy ze sjezdů, ze studijních pobytů, informace, diskuze

- 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 uveďte první autor plné jméno s tituly, přesnou adresou a rodné číslo

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází *recenzním řízením*. Nepřijaté práce jsou vráceny.

Redakce nepřijme práce, které

- neodpovídají požadavkům na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech
- byly nepříznivě posouzeny recenzenty
- jestliže redakce v poslední době příspěvek stejného tématu přijala nebo již publikovala
- není-li v záměru redakce a v poslání časopisu danou problematiku publikovat.

Rukopisy, vyhovující uvedeným požadavkům, zasílejte na adresu:

Redakce časopisu „Klinická onkologie“
Masarykův onkologický ústav
CZ-656 53 Brno
Žlutý kopec 7
Česká republika