

MNOHOČETNÝ MYELOM, EVROPSKÁ ŠKOLA HEMATOLOGIE, PAŘÍŽ, 12.–16. ZÁŘÍ 1998

MULTIPLE MYELOMA, EUROPEAN SCHOOL OF HAEMATOLOGY, PARIS, 12TH–16TH SEPTEMBER 1998

MAISNAR V.
ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FAKULTNÍ NEMOCNICE
HRADEC KRÁLOVÉ

Díky sponzorskému příspěvku firmy Roche, s.r.o. jsem měl možnost se v září 1998 zúčastnit akce European school of Haematology monotematicky zaměřené na problematiku mnohočetného myelomu (MM). Tato akce proběhla ve velmi pěkném prostředí výukových prostor Institutu Curie v latinské čtvrti Paříže. Odborný program byl rozdělen do 4 dnů, když první 2 dny byly věnovány patofyziologii a diagnostice tohoto onemocnění, které je jednou z nejčastějších hematologických malignit (13% u bílé populace a dokonce 32% u černé populace v USA), další 2 dny potom současným a možným budoucím terapeutickým postupům. Akce se zúčastnilo asi 100 lékařů zejména z evropských států, mezi přednášejícími ale nechyběli ani přední odborníci na problematiku MM z USA /např. prof. Kyle, dr. Berenson a další/. V další části zprávy se budu zabývat některými novějšími poznatky, které zazněly během odborného programu.

Velmi zajímavým sdělením byla přednáška prof. Nilssona ze Švédska, který se zabýval problematikou vzniku maligního buněčného klonu u MM. Během vývoje MM, který je mnohastupňový, se zřejmě aktivuje množství různých onkogenů (c-myc, bcl-1, N- a K-ras a dalších), zatímco jiné geny (např. pro p53 u plazmocelulární leukémie) mohou být inaktivovány. Dříve uváděná jasná závislost maligního klonu na tzv. růstovém faktoru MM interleukinu-6 (IL-6) byla dle posledních údajů zpochybněna, protože byly nalezeny klony buněk na IL-6 nezávislé. Interleukin-6 byl rozpoznán jako jeden z faktorů zodpovědných za prevenci apoptózy, u MM tedy hrají roli i další cytokiny, které mohou fungovat jako stimulancia (např. IL-10) nebo inhibitory (interferony). U lidského MM není narození od zvlášť modelů změněna struktura genu c-myc, ale ovlivněna je jeho exprese. Byla zřejmě nalezena cesta působení interferonů na MM, kterou je nejspíše receptor FAS/CD95 umístěný v buněčné membráně jen některých klonů MM, proto ani efekt interferonů není vyjádřen u všech nemocných! Aktivace tohoto systému vede k následné indukci apoptózy. Je tedy mnoho cest, jak může být u MM apoptóza ovlivněna (např. i různá citlivost nádorového klonu k hypoxii, která je menší než u zdravých plazmatických buněk), dříve do popředí stavěná závislost na IL-6 zřejmě klesá od preklinických forem, kde ještě bývá vyjádřena, k pokročilým formám, kde se zvyšuje zase např. exprese c-myc genu. Rozpoznání těchto principů dovoluje vývoj nových léčebných postupů, např. imunologické terapie zaměřené proti genu c-myc, která je již ve stádiu klinického zkoušení. Původní příčina genetických změn vedoucích ke vzniku maligního klonu však zůstává i nadále nejasná.

Prof. R. Bataille z Francie přednesl velmi zajímavé sdělení na téma kostního postižení provázejícího mnohočetný myelom. V něm zdůraznil význam biopsie kostní dřevě v diagnostice MM. Ta je důležitá i pro rozhodnutí o agresivitě daného případu MM, osteolýza je totiž nepřímo aktivována plazmatickými buňkami a pokud není alespoň fokální typ infiltrace, není proces tak aktivní. Význam histologie v diagnostice MM obhajoval ve svém sdělení i prof. Bartl z Německa, který hovořil o významu dalších informací, které touto cestou můžeme získat (posouzení celularity kostní dřevě, alterace kostní struktury a jejího následného ovlivnění léčbou např. bisfosfonáty, možnost odlišení případů benigních procesů, které se liší lokalizací plazmatických buněk = nor-

mální plazmatické buňky bývají vždy uloženy kolem kapilár). Morfologické vyšetření je podceňováno i co se týče prognózy jednotlivých forem MM - nejdelší přežití u Marschallo a small cell typů x plazmoblastický typ. Přežití se liší i dle typu infiltrace kostní dřevě (závislost je ale opačná než např. u CLL), protože pro difuzní typ infiltrace je průměrná doba přežití delší (42 měsíců) než u typu nodulární infiltrace (20 měsíců). V histologii je zřejmá i event. aktivace osteoklastů, která by měla vést k nasazení bisfosfonátů. Informaci o kostním procesu a event. časnější indikaci léčby by mohlo přinést vyšetření magnetickou rezonancí (MRI), když MRI páteře údajně velmi dobře odráží celkové postižení skeletu. Bisfosfonáty by dnes měly být součástí léčby nemocných s MM v podstatě od stanovení diagnózy doživotně. Narozdíl od cytologie dovoluje tedy histologie i zhodnocení stromatu (včetně posouzení stupně fibrózy a přítomnosti amyloidu) a kostních struktur. Při provádění trepanobiopsie stačí pro dospělý ziskání válečku o průměru 2 mm, nutně je vždy udeřet nejdříve histologií a až potom nasát dřev k cytologickému a dalším vyšetřením, protože podtlakem se uvolní buňky z původního uložení ve velkém prostoru punktované kosti. R. Bataille zdůraznil i význam vyšetření kostních metabolitů (dosud se jako nejvhodnější osvědčily hladiny pyridinolinu a jeho metabolitu D-PYD v moči, které jsou produkty degradace kolagenu I. typu), které může pomoci i v rámci diferenciální diagnostiky MGUS a MM a dále je nutné pro možnost posouzení osteolytické aktivity daného onemocnění. Zvláštností MM je oproti jiným B-buněčným neoplazmám produkce tzv. OAF = osteoklasty aktivujících faktorů. Za jejich produkci ale není zřejmě zodpovědný přímo maligní klon MM (dosavadní názor), ale buňky stromatu stimulované MM. Hlavními OAF jsou zřejmě interleukin-1 beta, super IL-6, TNF-alfa a různé metaloproteiny. Novinkou je odhalení funkce tzv. super IL-6, což je cirkulující komplex interleukinu-6 s jeho receptorem, který se váže na membrány buněk v místě gp130 a vede k jejich následné aktivaci (např. osteoklastů). Stejně tak je super IL-6 i silnějším růstovým faktorem pro MM buňky než samotný interleukin-6. Co se týče bisfosfonátů, je jisté, že ovlivňují osteoklasty několika různými mechanismy. Snižují vznik nových, ale také ovlivňují apoptózu a snižují jejich aktivitu. Dnes jsou zaváděny nové velmi účinné látky např. risedronate, ibandronate a zoledronate, jsou dokončovány klinické studie jejich použití u mnohočetného myelomu (narozdíl od clodronátu byl u některých novějších preparátů prokázán jejich přímý vliv na maligní klon MM). Prof. Berenson z Los Angeles se ve svém sdělení zabýval vztahem mnohočetného myelomu a HHV-8. Tento vir patří do gamma rodiny herpetických virů, jeho růstovým faktorem je homolog lidského IL-6. Jak již bylo uvedeno, významnou roli v patogenezi MM hrají buňky stromatu kostní dřevě, které cestou produkce IL-6 a snad i některých dalších cytokinů stimulují růst a zabírají apoptózu maligního myelomového klonu. Právě v nemaligních buňkách stromatu, konkrétně v dendritických buňkách, byla prokázána pomocí PCR a FISH metodik přítomnost viru HHV-8 u 80% nově diagnostikovaných a relabujících nemocných s MM x jen u 15% v remisi onemocnění. Zatím se bohužel nedaří jeho serologický průkaz. Při studiích u příbuzných nemocných s MM byl vir prokázán jen u 2% vyšetřených. Přímá souvislost onemocnění MM (tj. infekční etiologie) je nepravděpodobná, jde zřejmě jen o možnou cestu aktivace některých onkogenů.

Pro mne byla velmi zajímavá 2 sdělení týkající se imunofenotypizace u MM, protože se danou tematikou zabývám v rámci grantu přiděleného IGA. Toto téma zpracovali pro ESH dva přední evropští odborníci na tomto poli prof. San Miguel ze Španělska a prof. Amiot z Francie. Za nejdůležitější antigeny MM jimi byly označeny CD19, 28, 40, 56, 138 a bcl-2. Nejnovější molekula CD138 (dříve B-B4) se nevyskytuje na jiných B-buněčných malignitách. Nejvhodnějším antigenem k odlišení maligního myelomového klonu se zdá být CD19, který je vyjádřen na normálních

plazmatických buňkách, ale 87% myelomových klonů je negativních. Expresce CD56 je dalším vhodným markerem k charakteristice příslušného maligního klonu, je přítomen u 68% nemocných, normálně je zastoupen jen na buňkách nervových, embryonálních tkáních a buňkách hladkého svalstva. CD138 je dosud vyjádřen údajně na všech zkoumaných klonech MM, proto je např. vhodným antigenem k purifikaci štěpu, ale je exprimován i na normálních plazmatických buňkách. Imunofenotypizace byla doporučena jako jedna z možných metod k sledování minimální reziduální choroby po vysokodávkové léčbě MM. Velmi důležitým a zatím zanedbávaným prognostickým faktorem je labeling index (LI). Dnes se v rámci DNA analýzy používá celých buněk, při vícebarevné fluorescenci jsou nejvhodnější k identifikaci maligního klonu MM kombinace CD38+138 (event. +54 nebo 56). Existuje rozdíl v přežití dle zjištěné ploidity u jednotlivých nemocných - diploidní přežívají v průměru 21 měsíců x hyperploidní více než 40 měsíců. Při imunofenotypizačním vyšetření je nutné používat stále stejné protilátky, jinak by se mohla, díky zaměření proti různým epitopům, falešně lišit exprese různých antigenů v čase.

Dr. Facon z Francie se ve svém sdělení zabýval tematikou cytogenetických změn u MM. 90% nemocných s MM je aneuploidních při kvantitativním vyšetření DNA, FISH zjišťuje patologické přestavby u většiny tzv. normálních karyotypů. Již ve stádiu MGUS je asi 60% nemocných aneuploidních, jde tedy o postupný vývoj onemocnění, můžeme současně prokázat přítomnost zdravé populace a maligního klonu. Genetické studie téměř vylučují možnost dosažení kompletní remise dosavadními léčebnými postupy (při vyšetření FISH se nález normalizuje jen asi u 5% nemocných). 60-75% nemocných s mnohočetným myelomem má přestavbu v oblasti 14q32, což představuje možný specifický znak k sledování minimální reziduální choroby po absolvované léčbě. Nejzávažnější změnou u MM je absence 13. chromozomu nebo jeho q raménka, takoví nemocní mívají jen velmi krátkou dobu přežití. Vzhledem k podobnosti změn u MGUS a MM není jasné, která ze změn je rozhodující pro progresi onemocnění, snad mutace genu pro c-myc?

Prof. Kyle z Mayo kliniky v Rochesteru se ve svých sděleních zabýval tematikou MGUS a amyloidózy. Zajímavé např. byly dg. nálezy u primární systémové amyloidózy, 18% nemocných mělo více než 20% plazmatických buněk ve dřeni, což hrozí záměnou tohoto onemocnění s MM. Na druhé straně se ale příliš neliší dosavadní terapeutické přístupy k oběma onemocněním. Pro dg. amyloidózy je nezbytné provedení histologického vyšetření - nejvhodnějším materiálem je v sestupném trendu tkáň srdce, jater, ledvin, kůže a abdominálního tuku (vše s výtečností nad 80%). Dosud nejčastěji prováděná biopsie sliznice rektu vede k diagnóze u 73% nemocných. Nejčastější příčinou úmrtí u amyloidózy je srdeční selhání. Léčba je zčásti úspěšná jen u 25% případů tohoto onemocnění, kromě chemoterapie (CHT) obdobné jako u MM se může uplatnit léčba kolchicinem. Původně velmi slibné výsledky léčby pomocí I-DOX (derivát doxorubicinu) již tak dobře nevypadají, nutno vyčkat definitivních výsledků. Problémem je léčba nemocných s kardiálními obtížemi, z diskuse vyplývá doporučení neléčit nemocné s komorovým septem nad 15 mm dle UZ srdce. Vzhledem k dlouhodobému charakteru onemocnění (vývoj amyloidu trvá mnoho let před vypuknutím symptomatologie) se u takovýchto nemocných v USA běžně provádí transplantáční program srdce i ledvin s následným přežitím delším než 5 let, není tedy důvod takovouto léčbu těmto nemocným odprát.

Prof. Boccadoro z Itálie se ve svém sdělení věnoval prognostickým markerům MM. Nejdůležitějšími jsou labelling index, beta2-mikroglobulin a kreatinin. Při LI nad 2 se průměrné přežití pohybuje mezi 12-14 měsíci, nemocní sice rychle reagují na léčbu, ale stejně rychle relabují. Prognostickou hranicí beta2-mikroglobulinu se zdá být hodnota 6 mg/l, jeho hladina není závislá na aktivitě onemocnění. Ze stážovacích systému zůstává asi nejvhodnější pro rozdělení nemocných a jejich následné porovnání v rámci různých studií klasifikace Durieho a Salmona pocházející již z roku 1985. Je velmi zajímavé, že autologní BMT má lepší výsledky celkového přežití jen ve skupině nemocných s nízkými beta2-mikroglobulinem, u nemocných s vysokými hodnotami by tedy měla být zvážena transplantace allogenní.

Další sdělení již byla zaměřena na současné léčebné postupy. Konvenční chemoterapii přednesl prof. Westin ze Švédska. Pro mnohočetný myelom je charakteristické průměrné přežití 30-36 měsíců, průměrný věk nemocných kolem 70 let a zatím neexistuje léčebný způsob vedoucí k jejich trvalému vyléčení. Léčit bychom měli jen progresivní (symptomatické) nemocné, ne nemocné s MGUS, smoldering nebo tzv. indolentním myelomem. Zejména není vhodné léčit nemocné v asymptomatickém I. stádiu, protože jen 50% takovýchto nemocných vyžaduje zahájení chemoterapie do 1 roku od stanovení diagnózy. Ideálním léčebným postupem se srovnatelnými výsledky s kombinovanými režimy zůstává klasická kombinace Melphalanu s Prednisonem (MP). Jiné postupy (např. VAD nebo kombinace s Cyclofosfamidem) event. redukce běžného dávkování MP jsou nutné jen u nemocných s renální insuficiencí, kde se daří při současné hemodialýze dosáhnout 30% přežití ve 3 letech od zahájení léčby. U Melphalanu nebyla prokázána výhoda i.v. podání, u granulo- nebo trombocytopenie je vhodná záměna Melphalanu za Cyclofosfamid. U konvenční CHT není vhodné pokračovat v léčbě po dosažení fáze plató = prodlouží se doba do progresu, ale ne celkové přežití a stoupá riziko vzniku sekundárního MDS a akutní leukémie. Konvenční léčbou dosáhneme odpovědi u 40-60% nemocných, kompletní remise (CR) jsou výjimečné (jen asi 5%). U relabujících nebo refrakterních nemocných se dosud nejčastěji používají tzv. kombinace 2. linie např. VAD event. možné je zkusit střední dávky Melphalanu (30-50 mg/m²). Samozřejmou součástí léčby MM jsou dále dostatečná hydratace, léčba bisfosfonáty, analgetická terapie včetně event. lokální radioterapie. U nemocných, kde v budoucnosti připadají v úvahu transplantáční postupy nutno vyloučit alkylační látky z úvodní chemoterapie.

Prof. Peest z Německa se ve svém sdělení věnoval problematice podávání interferonu alfa u MM. Principem působení je snížení exprese receptorů pro IL-6 na myelomových buňkách, není tedy přímo ovlivněna produkce IL-6 nebo exprese genu c-myc. Bylo prokázáno, že podávání interferonu jako primoterapie ani jako součásti chemoterapie nemá význam. Jen některé studie prokázaly jeho účinnost v rámci udržovací léčby po konvenční chemoterapii, po vysokodávkové léčbě je dle studie Cunninghama z roku 1994 jeho význam o něco jasnější. Podle velkých metaanalýz Ludwiga 1995 a Wheatleye 1998 dochází vlivem podávání interferonu ve fázi plató k prodloužení doby do progresu o 6 měsíců a celkového přežití o 3-7 měsíců. Poměrně často dochází k přerušení léčby pro toxické účinky (asi u 40% nemocných po 1 roce podávání - zejména CNS, hematologická a GIT). Bohužel zatím není jednoznačně definována profitující skupina nemocných, slibné v tomto směru jsou studie významu receptoru FAS/CD95, který zřejmě zprostředkovává i účinek interferonů na maligní myelomový klon.

Dr. J. Apperley z Londýna přednesla sdělení na téma léčby bisfosfonáty. Látky podobného složení byly již ve 30. letech používány jako změkčovače vody. U nové tzv. 3. generace (zoledronate, ibandronate a substance YM175) byl prokázán přímý efekt na buňky MM ve studiích in vitro, byly zahájeny studie k průkazu účinku in vivo. U symptomatických nemocných je preferováno spíše i.v. podání ve stejných termínech s chemoterapií. Je nutné podrobně vyšetřovat kostní metabolismus u všech paraproteinemii (metabolity + nové zobrazovací metody = MRI), při průkazu aktivace je vhodné zahájení podávání bisfosfonátů. Vhodné je jejich podání i při dlouhodobé léčbě kortikoidy.

Prof. Gahrton ze Švédska je hlavním expertem přes allogenní transplantace u mnohočetného myelomu. Ve svém sdělení uvedl, že procento kompletních remisí klesá se stupněm předléčení, u žen je dosahováno lepších výsledků než u mužů, stejně tak mají lepší výsledky nemocní mladší 37 let. Signifikantně horší výsledky jsou ve skupině nemocných s beta2-mikroglobulinem nad 4 mg/l. Nejlepších výsledků se daří dosáhnout pokud se transplantuje nemocný v kompletní remisi. Výsledky nezáleží na druhu zvoleného conditioning režimu, nebyla prokázána ani výhoda T-deplece, k prevenci rozvoje závažnějších forem GVHD se nejčastěji používá kombinace Cyklosporinu A a Metotrexatu. Po 10 letech od provedení transplantace zůstává v CR 30% nemocných, problémem stejně jako u autologních převodů zůstává vysoký počet relapsů, současně je allogenní transplantace zatížena vysokou časovou mortalitou. Časná PCR pozitivita je po allogenní transplan-

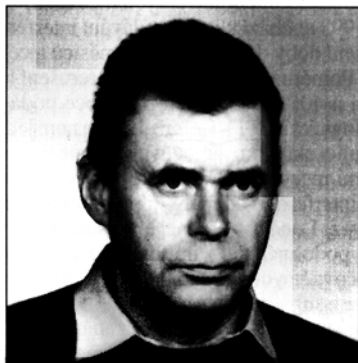
taci častá, většinou vymizí do 6 měsíců. Celkově lze shrnout, že allogenní transplantace má téměř shodné výsledky jako transplantace autologní a výsledky se liší jen u žen! U progresivních onemocnění se zkouší podání dárcovských lymfocytů v různých množstvích dle kvantity přetrvávající M-komponenty. Nejlepších výsledků je dosahováno při syngenních BMT, překvapivě zde není vyšší výskyt relapsů a je nižší transplantační mortalita!

Problematikou autologních transplantací se ve svém sdělení zabýval dr. Attal z Francie. Dnes je jednoznačně preferováno použití periferních kmenových buněk (PKB), výsledky autologního převodu po vysokodávkové léčbě jsou jednoznačně lepší než při dosavadních postupech konvenční chemoterapie (celkové přežití 42 měsíců při konvenční chemoterapii x 57 měsíců při autologní BMT, 6-leté přežití ve 28% při konvenční CHT x ve 43% při autologní BMT). Lepší výsledky jsou dosahovány u skupiny nepředléčených nemocných mladších 60 let, z prognostických faktorů byla prokázána jen závislost na beta2-mikroglobulinu (ale nevyšetřoval LI), když lepší výsledky byly dosaženy u nemocných s nižšími vstupními hladinami. Po „double“ transplantacích jsou o něco málo lepší výsledky než po transplantaci jednoduché - delší EFS (event free survival), 3-leté přežití v 60% u jednoduché x v 74% při dvojité. Zatím nebyl prokázán žádný efekt při použití různých metod CD34+ selekce. Dnes je snaha o další zlepšení dosavadních výsledků dosahovaných pomocí autologních transplantací použitím následně tzv. „mini“ allo-BMT. Francouzští autoři připravují nový protokol IFM 99 s 3 pilotními studiemi - použitím „mini“ allo-BMT, anti-IL-6 a anti-bcl-2.

Poslední den byl věnován diskusím sporných otázek a novým léčebným přístupům. Jako perspektivní se z nových léčebných postupů zdají různé metody aktivní imunoterapie s použitím různých typů vakcín (např. autologní monoklonální Ig) nebo tzv. antisense strategie s použitím oligonukleotidů proti bcl-2, které jsou již ve stádiu klinických studií! Dále z diskuse vyplynulo, že jako perspektivní udržovací léčba se zdá kombinace kortikoidů

s bisfosfonáty. V minulosti byl testován v udržovací léčbě i interleukin-2 se sporným efektem a množstvím nežádoucích účinků. Je vhodné zvážení i tzv. pozdní vysokodávkové léčby (tj. i u předléčených nemocných), protože se celkové přežití neliší od nemocných zařazených do transplantačního programu ihned po stanovení diagnózy, horší je jen EFS. Pozdní transplantace dokonce v 1 studii vedla k 63% přežívání ve 2 letech od provedené autologní transplantace. Prof. Boccadoro se krátce zmínil o studii MEL100, kterou jsme zařadili do léčebných postupů i u našich nemocných ve věkové kategorii 65 - 75 let. Oproti klasickému konvenčnímu režimu MP, kde chybí reakce na léčbu u více než 1/3 nemocných, zde reaguje téměř 90% a výsledky jsou včetně procenta dosahovaných CR srovnatelné s klasickou autologní BMT. Naopak další zvyšování dávky Melphalanu nad 200mg/m² smysl nemá, což vyplynulo ze závěrů studie prof. Harousseau. Při použití celotělového ozáření v rámci conditioning režimů je podstatně vyšší výskyt závažných mucositid a výsledky nejsou lepší než při samotném Melphalanu. Vzhledem k tomu, že IL-6 blokuje apoptózu myelomových buněk, kterou lze indukovat vysokými dávkami kortikoidů je snaha provést studii s udržovací léčbou protilátkami proti IL-6 a Dexamethasonem (prof. Harousseau). Velkým problémem všech současných studií je nutnost velkých počtů nemocných k dosažení statisticky významných rozdílů!

Celkově lze hodnotit toto setkání předních odborníků na problematiku mnohočetného myelomu jako velmi přínosné. Naše v současnosti používané postupy v diagnostice a léčbě NM se neliší od běžného evropského standardu. Velkými studiemi již byla prokázána výhoda vysokodávkové terapie s následným převodem autologních periferních kmenových buněk oproti dříve prováděné konvenční chemoterapii, ani tato léčba však nevede k trvalému vyléčení. Otázkou do budoucna je, zda se novými přístupy, které se nacházejí ve fázi klinických studií, podaří dosavadní výsledky léčby tohoto onemocnění dále zlepšit.



DOC. MUDR. JÁN KLÍMO, CSc.,
bývalý prednosta Kliniky
rádioterapie a onkológie,
LF UPJŠ v Košiciach

16. novembra 1998 by sa dožil Doc. MUDr. Ján Klímo, CSc., bývalý prednosta Kliniky rádioterapie a onkológie významného životného jubilea 60 rokov.

Doc. MUDr. Ján Klímo, CSc., narodený 16. novembra 1938 v Martine pracoval na LF UPJŠ v Košiciach 1. 7. 1962. Od 1. 8. 1962 pracoval ako sekundárny lekár na Radiologickej klinike FN Košice a od 1. 3. 1967 ako odborný asistent na LF UPJŠ Košice. Menovaný vykonal atestácie z odboru rádioterapie (I. stupeň v roku 1966 a II. stupeň v roku 1972) a nadstavbovú atestáciu z odboru klinická onkológia (v roku 1981). V roku 1979 získal vedeckú hodnosť kandidáta lekárskeho vied (Masarykova Univerzita Brno) a v roku 1989 bol menovaný za docenta (Univerzita Komenského, Bratislava). Od r. 1990 bol prednostom Kliniky rádioterapie a onkológie LF UPJŠ v Košiciach.

Docent MUDr. Ján Klímo, CSc. bol mimoriadne aktívny v publikačnej činnosti (84 publikácií a viac ako 200 prednášok na medzinárodných a celoštátnych konferenciách) ako aj v aktívnej práci odborných spoločností (vykonával funkciu podpredsedu onkologickej spoločnosti pri SLS, bol členom výboru spoločnosti pre rádioterapiu, rádiobiológiu a rádiofyziку pri SLS. Bol tiež členom medzinárodných odborných spoločností: ESTRO a Európska chemoterapeutická spoločnosť.

Docent MUDr. Ján Klímo, CSc. bol dve funkčné obdobia členom akademického senátu pri LF UPJŠ a členom univerzitného akademického senátu. V rámci vedeckej činnosti bol spoluriešiteľom a navrhovateľom viacerých grantových výskumných projektov aj s medzinárodnou účasťou.

Docent MUDr. Ján Klímo, CSc. ako dlhoročný pedagóg vychovával celé generácie lekárov nielen v oblasti pregraduálnej výchovy, ale aj oblasti postgraduálnej. Jeho vysoko humánny a mimoriadne odborný prístup k študentom aj lekárom je všeobecne známy.

Docent MUDr. Ján Klímo, CSc. sa 36 rokov podieľal nielen na rozvoji výuky rádioterapie a onkológie, ale aj na rozvoji a zavádzaní progresívnych trendov v liečbe onkologických pacientov v rámci celého Slovenska, ako aj predtým v rámci celého Československa. Jeho práce v kombinovanej chemorádioterapii nádorov hlavy a krku boli priekopníckymi v rámci celej bývalej Československej republiky.

Doc. MUDr. Ján Klímo, CSc. by sa bol tento rok dožil 60 rokov, ale už dlhé roky patril medzi najvýraznejšie osobnosti LF UPJŠ a slovenskej onkológie. Bol mimoriadne aktívnym vedeckovo-výskumným, pedagogickým pracovníkom, ako aj vysoko humánnym lekárom a človekom.

Česť jeho pamiatke.
Košice, 7. 1. 1999

Prim. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

zástupca prednostu kliniky