

NOVÉ TRENDY V CHEMOTERAPII NÁDORŮ MOZKU - OBECNÉ ASPEKTY

NEW TRENDS IN CHEMOTHERAPY OF THE BRAIN TUMORS - GENERAL ASPECTS

¹KALA M., ²CWIERTKA K., ³HAJDŮCH M.

¹NEUROCHIRURGICKÁ KLINIKA FN, OLOMOUC

²ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN, OLOMOUC

³LABORATOR EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY, DĚTSKÁ KLINIKA LF UP A FN, OLOMOUC

* KORESPONDUJÍCÍ AUTOR, NEUROCHIRURGICKÁ KLINIKA FN OLOMOUC, I.P.PAVLOVA 6, 775 20 OLOMOUC

Souhrn: Autoři podávají přehled současných možností chemoterapie nádorů mozku, která má vzhledem k hematoencefalické bariéře svou specifickou problematiku. Uvedeny jsou studie zabývající se osmotickým a farmakologickým ovlivněním hematoencefalické bariéry, které však dosud nedoznaly širšího uplatnění, ale jsou předmětem dalších studií. Posuzování účinnosti chemoterapeutik testováním in vitro je stále diskutovanou otázkou. V chemoterapii nádorů mozku lze předběžně vyšetření chemorezistence in vitro pokládat za užitečné, i když s jistými výhradami.

Klíčová slova: maligní nádory mozku, chemoterapie

Summary: The paper deals with current possibilities of brain tumour chemotherapy. The problems associated with the hematoencephalic barrier and multidrug resistance of tumour cells to current anticancer compounds are analysed in detail. The studies focused on the osmotic and pharmacologic disruption of hematoencephalic barrier are discussed. Although these treatment approaches have been intensively studied, their clinical application remains controversial. The other part of the paper focuses on the prediction of tumour response to chemotherapy according to the responses of the patient's tumour cells to anticancer compounds in vitro.

Key words: malignant brain tumours, astrocytoma, glioblastoma, oligodendroglioma, primary nervous system lymphoma, chemotherapy.

Hematoencefalická bariéra a možnosti jejího překonání

Hematoencefalická bariéra je významným faktorem ovlivňujícím účinnost chemoterapeutik v léčbě nádorů mozku. (Krola, Neuwelt, 1998). Anatomickým základem hematoencefalické bariéry byly dle původních představ výběžky astrocytů, teprve v 60. letech byla přiznána rozhodující role specifickému mezibuněčnému spojení mezi endoteliálními buňkami kapilár (v anglickém jazyce označeno jako „tight junctions“). Význam má rovněž lamina basalis.

Průnik chemických látek přes hematoencefalickou bariéru závisí na jejich rozpustnosti v tucích, molekulové hmotnosti a elektrickém náboji. Normální hematoencefalická bariéra brání průniku ionizovaných ve vodě rozpustných molekul s vyšší molekulovou hmotností než je 180Da. (Běžně používaná chemoterapeutika však mají molekulovou hmotnost v rozmezí 200-1200Da.) Jejich průnik přes fyziologicky fungující hematoencefalickou bariéru je tedy značně ztížen. Přitom je známo, že přes hematoencefalickou bariéru procházejí i některé velké molekuly např. insulin a transferin pomocí aktivní endocytózy závislé na specifických receptorech. Albumin a některé další bílkoviny procházejí pasivní endocytózou bez vazby na specifické receptory. Jejich průnik tedy neprobíhá přes mezibuněčné spoje, ale přes endoteliální buňky.

V souvislosti s chemoterapií bývá užíváno i termínu hematoencefalicko-nádorová bariéra (blood-brain tumor barrier) (Zlokovic a Apuzzo, 1998), která je ve srovnání s cévami normální mozkové tkáně pokládána za poměrně propustnou. Cévní permeabilita je odlišná u různých typů nádorů a dokonce i u jed-

notlivého konkrétního nádoru se vyznačuje značnou heterogenitou. Pro chemoterapii je rozhodující permeabilita cév v periférii anebo v těsné blízkosti nádoru, což je oblast, která odpovídá za jeho růst. U rychle rostoucích nádorů je však významná cévní permeabilita i v jeho centru a to do doby, než centrum zněkrotizuje.

Otevření cévní bariéry mozku je možno dosáhnout několika způsoby. Jedním z nich je transitorní osmotické ovlivnění endoteliálních buněk intraarteriální aplikací hypertonického roztoku, nejčastěji manitolu (tzv. BBBD - blood-brain barrier disruption) (Rapoport a spol., 1972, 1980).

Po intraarteriálním podání manitolu dochází nejen k svrštění endoteliálních buněk, ale rovněž k ovlivnění biochemických pochodů v nich. Nicméně větší dostupnost hematoencefalické bariéry při provádění chemoterapie vede rovněž ke zvýšené toxicitě v důsledku větší koncentrace chemoterapeutik v normální mozkové tkáni. Další možné ovlivnění hematoencefalické bariéry je farmakologické, kdy se uplatní zejména bradykinin, histamin, leukotrien C4, interferon beta a tumor necrosis factor alfa. Tyto látky působí jak na hematoencefalickou tak na hematoencefalicko-nádorovou bariéru. Bradykinin při podávání do vnitřní krkavice zvyšuje selektivně dostupnost hematoencefalicko-nádorové bariéry již v malých dávkách (Inamura a Black 1994). Testován je selektivní agonista bradykininu B2 nazvaný RMP-7 (Inamura a spol., 1994; Matsukado spol., 1996), firemní produkt má název CEREPORIT. Působí zejména na hematoencefalicko-nádorovou bariéru a hematoencefalické bariéře zachovává její původní vlast-

nosti. RMP7 je rezistentní vůči enzymům degradujícím bradykinin.

Přestože je hematoencefalická bariéra různým způsobem narušena právě vlivem přítomnosti mozkového nádoru, zůstává zejména v oblasti kde nádor nejvíce proliferuje dostatečně funkční, aby zabránila či omezila průnik cytostatik.

Je všeobecně známo, že některé maligní gliomy a také primární maligní lymfomy mozku nevykazují při vyšetření výpočetní tomografií postkontrastní syčení. Rovněž pokud dochází v důsledku léčby k regresi nádoru, propustnost hematoencefalické bariéry se nadále snižuje (Ott a spol., 1991).

V pokusech na krysách bylo prokázáno (Rapoport a spol., 1980), že osmotické otevření hematoencefalické bariéry dosahuje po intraarteriální infuzi hypertonického manitolu maxima po 5-15 minutách, poté dochází k rychlému poklesu permeability a k úplné úpravě k normě do 2 hodin. Manitol v intraarteriální aplikaci byl testován již i v klinických pokusech.

Platí, že cévní permeabilita velmi kolísá mezi různými oblastmi mozku a že otevření hematoencefalické bariéry v nádoru je obtížnější než otevření hematoencefalické bariéry v ipsilaterálním kortexu. Otevření hematoencefalické bariéry rovněž zvyšuje průnik chemoterapeutika do perivaskulárního Virchow-Robinova prostoru a tedy i do likvoru. Nabízí se tedy, že takto prováděná chemoterapie dosáhne vysoké koncentrace léku jak v likvoru, tak v perivaskulárním prostoru a je tedy vhodné zvážit tuto formu chemoterapie před intratékální chemoterapií u nemocných s pozitivním cytologickým nálezem v likvoru.

Selektivní ovlivnění hematoencefalicko-nádorové bariéry se jeví jako výhoda, ale u nádoru typu maligního gliomu anebo u vícečetných metastáz lze vzhledem k charakteru růstu těchto nádorů očekávat větší přínos od ovlivnění hematoencefalické bariéry, což však má svá omezení vzhledem k zmíněné vyšší toxicitě (Williams a spol., 1995).

Effekt bradykininu a RMP-7 v různých pokusech velmi kolísá, závisí zejména na typu nádoru, ale i typu anestezie (Kroll a spol., 1998).

Dle Krolla a Neuwelta, kteří provedli metaanalytické porovnání výsledků některých studií jiných autorů vede radioterapie provedená před chemoterapií s otevřením hematoencefalické bariéry k horším výsledkům, než provedení pouze chemoterapie s otevřením hematoencefalické bariéry bez radioterapie.

Provádění radioterapie před chemoterapií vede k vyšší toxicitě (neurotoxicitě), což se projevuje vyšším výskytem leukoencefalopatie, zejména pak u dětí s hemoblastomy, které jsou po ozáření léčení methotrexatem. Rovněž se předpokládá, že i dospělí nemocní s primárním nádorem mozku léčení zářením před chemoterapií s otevřením hematoencefalické bariéry mají horší prognózu (Dahlborg a spol., 1996).

Podobně i řada pokusů na zvířatech prokazuje delší přežívání u zvířat léčených chemoterapií s otevřením hematoencefalické bariéry bez následné radioterapie než u zvířat, u kterých před takto provedenou chemoterapií bylo provedeno ozáření (Remsen a spol., 1997).

Vzestup cévní permeability po intraarteriální aplikaci manitolu je výrazný zejména v oblastech mozku zásobených cévami s dobře fungující hematoencefalickou bariérou, zatímco u cév např. maligního gliomu, jehož cévy jsou vysoce permeabilní, není již další zvýšení permeability tak markantní a koncentrace chemoterapeutika je blízka koncentraci po intraarteriální chemoterapii. (Zünkeler a spol., 1996).

Další zkoumanou možností podávání chemoterapie spočívá v užití konjugátu monoklonální protilátky s enzymem potřebným k aktivaci protinádorového léku. V prvé řadě je aplikován tento konjugát, který se naváže na nádorové buňky (stačí na některé). Poté je aplikován „prodrug“, který je relativně málo toxický. Enzym konvertuje „prodrug“ do aktivní formy, což se však odehrává zejména v oblasti výskytu nádoru. Tím je do značné míry snížena celková toxicita aktivní formy léku.

Jsou již známy řady enzymů, které mohou aktivovat různá chemoterapeutika a lze je tudíž v tomto léčebném postupu použít (Kroll a Neuwelt, 1998).

Pro léčbu nádorů mozku chemoterapií s využitím BBBD vznikl v USA národní program, který je řízen z Oregonu (Kroll a Neuwelt, 1998). Léčebné protokoly zahrnují nitrožilní a intraarteriální chemoterapii prováděnou při BBBD. National BBBD Program zahrnuje tři protokoly:

1. methotrexat, cyklofosfamid a etoposid (MTX tridrug),
2. karboplatina, cyklofosfamid, etoposid (carboplatin tridrug),
3. MTX a cyklofosfamid

MTX, karboplatina a etoposid jsou aplikovány intraarteriálně, cyklofosfamid pak nitrožilně. Léčba různých druhů nádorů probíhá podle následujícího schématu:

- Nemocní s primárním lymfomem mozku jsou léčeni MTX tridrug.
- Nemocní s primitivním neuroektodermálním nádorem, germ cell nádorem, gliomy a metastázami jsou léčeni trojkombinací s karboplatinou.
- Kombinace MTX s cyklofosfamidem je vyhrazena pro vysokostupňové gliomy.

Úlohu radioterapie a rovněž vhodnost jejího provedení před či po chemoterapii bude nutno ještě posoudit, k čemuž vlastně mj. National BBBD Program slouží. National BBBD Program však nebude schopen odpovědět na otázku, zde je lepší chemoterapie s BBBD anebo bez BBBD a to z toho důvodu, že skupina nemocných léčených bez BBBD není do programu zařazena. Určité pochybnosti o významu BBBD v chemoterapii mozkových nádorů tedy zůstanou.

Možnosti předběžného posouzení účinnosti chemoterapie.

Klíčovým problémem protinádorové chemoterapie je odhad její účinnosti v eradikaci nádoru a současné míry její toxicity pro pacienta. Není zcela zřejmé, proč jeden pacient reaguje na standardní dávku projev systémove toxicity, proč jiný pacient odpovídá na chemoterapii, a další, při stejné dávce a typu nádoru nikoliv. Příčiny variability v odpovědi na cytostatickou léčbu můžeme v zásadě rozdělit do dvou skupin: závislé od nádoru a závislé od hostitele. Z faktorů závislých od hostitele se uvádějí: věk nemocného, jeho pohlaví, renální a jaterní funkce, vazebná kapacita plazmatických proteinů pro cytostatika, souběžná léčba jinými medikamenty a farmakogenetická výbava nemocného. Úspěšnost chemoterapie ovlivňují také vlastnosti samotného nádoru: typ nádoru, jeho velikost a lokalizace, agresivita, metastatická aktivita, předchozí léčba, hladina biologických markerů nádorové nemoci a farmakogenetický fenotyp samotného nádoru. I když se v posledních letech dosáhlo významného pokroku v identifikaci faktorů odpovědných za variabilitu ve farmakoterapii nádorů, většina z nich zůstává neznámá. Jejich identifikace a další výzkum v této oblasti je motivován snahou o individualizaci léčebného protokolu s cílem zvýšit odpovídavost nádoru při menší systémove toxicitě.

Schopnost nádorových buněk odolávat účinkům cytotoxických látek je jednou nejzávažnějších komplikací protinádorové léčby (Mihál a spol., 1995-99, Hajdúch a spol., 1996). Nejdůležitější příčinou selhání je léková rezistence. Předpokládá se, že tento fenomén určuje prognózu nemocného, doposud však bylo získáno jen omezené množství znalostí o klinických formách a mechanismech lékové rezistence u různých zhoubných nemocí. Studium klinické lékové rezistence bylo podněceno zavedením cytotoxických in vitro testů, jako je MTT test (Mihál a spol., 1995, 1996, 1997, 1999, Hajdúch a spol., 1996), které lze aplikovat na většinu vzorků obsahujících nádorové buňky. Rovněž byly rozpoznány klíčové mechanismy nádorové rezistence, které spočívají v 1) regulaci exprese membránových transportérů nadaných schopností pumpovat cytostatikum z nádorové buňky extracelulárně (P-glykoprotein 170, MRP, LRP), 2) inhibici exprese cílových enzymů na které se cytostatika vážou (topoizoméráza I a II,

dihydrofolát reduktáza), 3) mutaci/modifikaci cílových proteinů ve vazebných místech pro cytostatika (tubuliny, dihydrofolát reduktáza, topoizomeraza I a II), 4) zástavě buněčného cyklu nádorových buněk ve fázi snížené citlivosti k chemoterapii (obvykle G_0, G_1), atd. I když bylo prokázáno, že in vitro rezistence nádorové populace na cytostatika zjištěná MTT testem vykazuje vysokou korelaci s klinickou odpovědí nemocných (Mihál a spol., 1996, 1997, 1999), v klinické praxi se tento postup zatím rutinně neujal. Navíc, cílená léčba dle in vitro testů byla v řadě studií prokazatelně úspěšnější než standardní léčebné protokoly.

Von Hoff (1990) se zamýšlí nad příčinou, která vede k ignorování výsledků testů na chemorezistenci in vitro, které se kupodivu nestaly součástí rutinních diagnostických postupů. Při zpracování velkého množství publikací, zahrnujících 2300 nemocných zjišťuje, že u 69 % nemocných byla zjištěna citlivost in vitro i in vivo a u 91 % nemocných, kteří in vitro prokazovali chemorezistenci byla tato rezistence zjištěna i při léčbě. (Testy in vitro byly prováděny metodou capillary cloning assay.) Autor pokládá dnes již běžné vyšetření citlivosti na antibiotika za přibližně stejně přesné a z toho důvodu označuje ignorování testů chemorezistence in vitro doslova za hanbu. Ignorování testů vychází ze skutečnosti, že do současné doby nebyla publikována žádná prospektivní randomizovaná studie, která by jednoznačně dokazovala, že respektování výsledku testu rezistence/senzitivity in vitro při výběru cytostatik zvyšuje procento odpovědí na léčbu a prodlužuje přežití nemocných. Současně přibývají publikace (Xu a spol., 1999, Norgard a spol., 1999, Taylor a spol. 1998 a další), které poukazují na přínos testování rezistence na cytostatika in vitro pro klinickou praxi. Všichni autoři však upozorňují na nutnost dalšího ověření v rámci kontrolovaných klinických studií. Z tohoto důvodu je vhodné, aby nemocní, u kterých je dostupné stanovení rezistence in vitro byli zařazováni do takovýchto studií. Zároveň je třeba varovat před nekritickým využíváním této metody v klinické praxi.

Je prokázáno, že chemosenzitivita je velmi variabilní i u stejného histologického typu nádoru (Barranco a spol., 1973), což vysvětluje různou léčebnou odpověď. Tato skutečnost je známa již mnoho let. Přispěly k tomu práce celé řady badatelů (Gazso a Afra, 1969; Mealey a spol., 1974; Kornblith a Szypko, 1978; Easty a Wylie, 1963; Rosenblum a spol., 1982; Bullard a spol., 1981).

Thomas a spol. prokázal v roce 1985, že nemocní, jejichž gliomové buňky byly chemosenzitivní vůči prokarbazinu (PCB) anebo CCNU in vitro měli po provedení chemoterapii lepší prognózu než nemocní jejichž nádorové buňky (gliom) byly rezistentní vůči těmto dvěma nebo alespoň vůči jednomu z uvedených chemoterapeutik. Práce skupiny kolem Thomase je jasnou pobídkou k tomu, aby se vyšetřování chemosenzitivity in vitro stalo součástí diagnostického a léčebného plánu pro každého nemocného postiženého maligním gliomem. Nejsou dosti jasné důvody, proč se to dosud nestalo pravidlem.

Chemosenzitivita in vitro má pravděpodobně svůj vztah i k biologické malignitě gliomu označené stupněm (grade) III anebo IV. Buněčné kultury připravené z nádorů grade III byly častěji senzitivní k prokarbazinu anebo CCNU než kultury připravené z nádorů označených grade IV (Bloom, 1982; Levin a spol., 1980; Thomas a spol., 1985). Práce Rosenbluma (1982) nachází vyšší citlivost vůči derivátům nitrosourey in vitro u nádorových buněk pocházejících od nemocných mladšího věku, totéž zjistil Thomas a spol. (1985).

Kimmel a spol. (1987) shrnují veškeré výhody a nedostatky testování chemorezistence maligních gliomů ve své přehledné práci. Pokládá za nutné další studie a vzhledem k určitým limitům testů in vitro předpokládá velký přínos experimentů prováděných na zvířatech.

Je známou skutečností, že dokonce buněčné klony získané z jedné biopsie prokazují různou chemosenzitivitu, jak to pro-

kázal např. Yung a spol. (1982). Tato diference platí nejen pro citlivost vůči PCB, CCNU a vinkristinu, ale vztahuje se například i na adriamycin, bleomycin, 5-fluorouracil a další cytostatika.

Nitronádorová chemoterapie

Jednou z možností jak dosáhnout vysoké koncentrace farmaka v mozkové tkáni je jeho přímá intracerebrální aplikace. Tato cesta je zkoumána rovněž pro podávání velkých molekul imunotoxinů či pro přenos genetické informace pomocí virů. Pokusy jsou zatím prováděny na zvířatech a onkologické diagnózy jsou samozřejmě na prvním místě (Laske a spol., 1994; Oldfield a spol., 1993).

Nitronádorová chemoterapie má v léčbě nádorů mozku zřejmě velmi dobrou perspektivu. Tento způsob aplikace chemoterapeutik dovoluje obejít hematoencefalickou bariéru a tak docílit poměrně vysokou a dlouhodobou koncentraci farmaka v nádorové tkáni a to bez nepříznivých systémových účinků. Metod nitronádorové aplikace bylo v klinické praxi vyzkoušeno několik. Nejjednodušší metodou je zavedení katetru do nádorové tkáně, kdy periferní konec katetru je vyveden zevně. Výrazně menší riziko zánětlivých komplikací představuje nitronádorová chemoterapie prováděná prostřednictvím do podkoží implantovaných rezervoárů anebo pump. Další z možností je aplikace chemoterapie do lůžka nádoru po provedené exstirpaci v podobě biodegradabilních polymerů, které slouží jako nosič pro cytostatika (Walter, 1995; Brem, 1995). Jejich jedinou nevýhodou je, jak se zdá, pouze fakt, že jejich náplň není obnovitelná bez další chirurgické intervence. Existuje však možnost použití polymerů ve formě mikrosfér, které lze aplikovat stereotakticky, tedy minimálně invazivní operační metodikou (Meney a spol., 1994).

V podávání chemoterapie přímo do nádoru je nutno důsledně vyřešit tyto problémy:

- optimalizovat výběr chemoterapeutika, eventuálně zařadit do testování látky nové s vyšší účinností,
- zjistit optimální koncentraci podávaného cytostatika,
- zajistit dlouhodobé uvolňování cytostatika a tím dostatečnou koncentraci v tkáni na dobu nezbytně nutnou v závislosti na biologických vlastnostech nádorové tkáně,
- docílit dostatečnou penetraci cytostatika do tkáně,
- zvážit možnost použití kombinací cytostatik,
- posoudit přínos v kombinaci se systémovou chemoterapií,
- vhodnost a časování radioterapie, využití inhibitorů angiogeneze apod.

Práce Waltera a spol. (1995) sumarizuje četné experimentální a klinické studie zahrnující většinou malé počty nemocných navíc různých histologických diagnóz. Ne všechny výsledky jsou úplně přesvědčivé a nenaplní zcela očekávání, které bylo do lokální chemoterapie vkládáno. Lokální chemoterapie je postupem logickým a po zvážení všech parametrů (překonání hematoencefalické bariéry apod.) by bylo možno očekávat léčebné výsledky výrazně lepší než je tomu u chemoterapie systémové. Zbývá však mnoho problémů, které budou vyžadovat dořešení aby byla lokální chemoterapie skutečným a plně přesvědčivým přínosem. Mezi chemoterapeutika lokálně podávaná patří: BCNU, methotrexat, 5-fluorouracil, mitomycin C, adriamycin, taxol a doxorubicin. (Nierenberg a spol., 1991; Partheni a spol., 1998; Walter a spol., 1995).

Preparát Gliadel wafer obsahuje 7,7mg BCNU v jedné oplatce a byl schválen americkou Komisí FDA pro terapii recidivujícího maligního gliomu. Olivi a spol. prokázal, že lze bez komplikací a bez známek toxicity pacientům aplikovat lokálně velmi vysoké dávky BCNU. Přínos pro terapii však zůstává nejasný, posuzována byla zatím jen event. toxicita.

Lokálně aplikovaný BCNU dosahuje vysokou koncentraci v okolní tkáni, kdy ve vzdálenosti 4 cm lze očekávat terapeutické množství do 24 hodin po aplikaci. Tato vlastnost je vzhledem k charakteru růstu intracerebrálních nádorů velmi významná (Fung a spol., 1998).

Subach a spol. (1998) reoperoval 2 skupiny nemocných pro recidivu glioblastomu. U nemocných, kterým byl při reoperaci implantován BCNU wafer bylo prokázáno větší množství komplikací, zejména infekčních a poruchy hojení a překvapivě výrazně kratší doba přežití. Tato studie však může být nereprezentativní neboť v souboru nemocných s implantací BCNU wafer byl o deset let vyšší průměrný věk a rovněž klinický průběh choroby u nemocných s implantovaným chemoterapeutikem byl zřetelně agresivnější.

Valtonen a spol. (1997) poprvé aplikoval Gliadel při primární operaci maligního gliomu, který byl během operace ověřen histologicky. Léčeno bylo celkem 27 nemocných s gliomem grade IV, z nichž nemocní po aplikaci Gliadelu přežívali v průměru 53,3 týdne ve srovnání s kontrolní skupinou, která přežívala v průměru 39,9 týdne. Použit byl polyanhydrid obsahující 3,85% BCNU což odpovídá 7,7mg BCNU pro jeden oplatek. Pro jednoho nemocného bylo užito až 8 oplatek tj. maximální dávka činila 61,6mg BCNU. Všichni nemocní ať léčeni BCNU anebo po aplikaci placebo prodělali radioterapii. BCNU je dosud jediné cytostatikum dostupné v kombinaci s biodegradabilním polymerem.

Lokální aplikace BCNU na nosiči z biodegradabilního polymeru do mozkové metastázy karcinomu prsu v experimentu na myších vedla k výrazně delšímu přežívání (Ewend a spol., 1998). Stejným způsobem aplikovaná karboplatina anebo camptothecin uvedených výsledků nedosáhly. Uvedený efekt BCNU je velmi slibný, nelze však zapomenout na skutečnost, že v klinické praxi má zhruba polovina nemocných s uvedenou diagnózou mnohočetné mikrometastázy, podobně je tomu u karcinomu plic a maligního melanomu.

Nakagawa a spol. prováděl lokální terapii 5-fluoro-2'-deoxyuridinem přes Omayu rezervoár. Aplikace byla prováděna denně, v průměru bylo provedeno u jednoho nemocného 28 aplikací a to pro různé diagnózy zahrnující glioblastom, metastázy

a anaplastický astrocytom. Z 12 nemocných tohoto různorodého souboru bylo dosaženo kompletní či parciální odpovědi anebo stabilizace stavu u 2/3. (U 3 nemocných kompletní odpověď). Tyto výsledky jsou velmi slibné a vyžadují další ověření. Snášenlivost byla rovněž velmi dobrá.

V experimentu bylo prokázáno, že nitronádorová aplikace met-hotrexatu do gliomu mozku u krys zlepšuje prognózu a vede k delšímu přežívání (Zeller a spol., 1990). Obdobné zkušenosti byly získány s bleomycinem, který byl již zkoušen i v klinické praxi (Morantz a spol., 1983), podobně byl testován 5-FU (Oda a spol., 1985) a adriamycin (Itoh, 1980), rovněž v klinické praxi. Obdobně byla a je testována cisplatina a karboplatina (Olivi a spol., 1993, 1996).

Karboplatina je pokládána za ideální cytostatikum k lokální aplikaci, je to alkylační látka ve vodě rozpustná. Je méně neurotoxická než cisplatina, ale systémové podání je zatíženo výraznou myelotoxicitou. V experimentu na krysách byly při lokální aplikaci získány dobré zkušenosti s terapií gliomu, výsledky s léčbou metastáz karcinomu prsu u myší však léčebný efekt neprokázaly (Ewend a spol., 1998).

Camptothecin je inhibitor topoizomerázy I, který má výraznou protinádorovou aktivitu. Jeho systémové podání je u nádorů mozku bez efektu, ale byly získány slibné výsledky v léčbě gliosarkomu krys (Weingart a spol., 1995) při lokální aplikaci. Podobný způsob léčby mozkových metastáz karcinomu prsu u myší však očekávaný efekt nepřinesl (Ewend a spol., 1998).

Walter a spol. (1995) zdůrazňuje, že lokální chemoterapie by měla být založena na zjištění chemosenzitivity in vitro, které pokládá spolu s jinými autory (Nikkhah a spol., 1992; Tonn a spol., 1994) za velmi přínosné. V případě recidivy nádoru by mělo být vyšetření na chemorezistenci opakováno.

Literatura je souborně uvedena v závěru následujícího článku.

omluva

Omlouváme se tímto za tiskovou chybu vzniklou při prezentaci údajů v produktu AISLP, platného v době od 1. ledna do 31. března 2000. Jednalo se o chybné použití článku publikovaného prof. MUDr. Klenerem pro přípravek TAXOL v roce 1994 u přípravku PAXENE. Tento přípravek je již v současné době řádně registrován, a to **výlučně pro indikaci léčby**

Kaposiho sarkomu po selhání léčby liposomálními antracykliny. Údaje, které byly v článku použity, se týkají výlučně přípravku TAXOL, a proto nelze data uváděná v kompendiálních člancích použít pro jiný přípravek.

Děkuji za pochopení

RNDr. Bohuslav Škop, CSc.