

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 543535

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

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

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
MAYER JIŘÍ
ČOUPEK PETR

HÁJEK ROMAN
KOCÁK IVO
ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava
BILDER JOSEF, Brno
ČOUPEK PETR, Brno
DRBAL JOSEF, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť
FAIT VUK, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha
KOVÁŘÍK JAN, Brno

KOZA IVAN, Bratislava
LAGINOVÁ VIERA, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
REJTHAR ALEŠ, Brno
SIRACKÝ JÁN, Bratislava
SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
UJHÁZY VILIAM, Bratislava
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
ŽALOUĐÍK JAN, Brno

Slovo redakce	3
Přehled	
Soumarová R., Perková H., Čoupek P. Kontroverzní otázky v pooperační radioterapii časných stádií nádorů prsu	4
Spurný V., Mechl Z., Červená R. Současné možnosti chemoterapie nádorů oblasti hlavy a krku	10
Původní práce	
Sakalová A., Škultétyová D., Bucová M., Holomáňová D., Škultéty J., Lipšic T., Pokorná G., Mistrík M., Šteruská M., Bojtarová E., Desser L., Dedík L. Zápalové a protizápalové cytokíny při zhubných hematologických onemocněních	19
Odrážka K., Vaculíková M., Petera J., Morávek P., Zoul Z., Prošvic P., Šimáková E. Chemohormonální režim epirubicid, etoposid a dexamethason u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty	24
Sdělení	
Bartoňková H., Foretová L., Helmichová E., Kalábová R., Kleibl Z., Konopásek B., Krutílková V., Macháčková E., Novotný J., Petráková K., Petruželka L., Plevová P., Pohlreich P., Rob L., Skovajsová M., Veselý J., Žaloudík J. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků a zdravé osoby se zádorečnými mutacemi genů <i>BRCA1</i> nebo <i>BRCA2</i>	28
Zprávy	
Horvath T.A. Severská rapsodie-Stockholm 2002	35
Petera J. Zpráva z 21. st. Annual ESTRO Meeting v Praze	37
Informace	
Vítová V. Některé rizikové faktory u vícečetných malignit	9
Jubileum: Prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc.	34
Šachlová M. Výživa onkologických pacientů	38
– knihy	23
Výzva - Klinická výzva chirurgům, patologům a onkologům	18
Onkologické společnosti	39

CONTENTS

Editor	3
Reviews	
Soumarová R., Perková H., Čoupek P. Controversies in the radiotherapy of early stage breast carcinoma	4
Spurný V., Mechl Z., Červená R. Update on head and neck cancer chemotherapy	10
Original publications	
Sakalová A., Škultétyová D., Bucová M., Holomáňová D., Škultéty J., Lipšic T., Pokorná G., Mistrík M., Šteruská M., Bojtarová E., Desser L., Dedík L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in malignant haematologic diseases	19
Odrážka K., Vaculíková M., Petera J., Morávek P., Zoul Z., Prošvic P., Šimáková E. Chemohormonal regimen of epirubicin, etoposide, and dexamethasone in patients with hormone-refractory prostate cancer	24
Communication	
Bartoňková H., Foretová L., Helmichová E., Kalábová R., Kleibl Z., Konopásek B., Krutílková V., Macháčková E., Novotný J., Petráková K., Petruželka L., Plevová P., Pohlreich P., Rob L., Skovajsová M., Veselý J., Žaloudík J. Recommendations for care of patients with breast and ovarian cancer and healthy individuals with germline mutations in <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> gene	28
Reports	
Hotvath T.A. Annual Congress European Respiratory Society – Stockholm	35
Petera J. Report on 21st. Annual ESTRO Meeting – Prague	37
Notification	
Vítová V. Some risk factors in multiple malignancies	9
Šachlová M. Nourishment of oncological patients	38
– book	23
Proclamation – Clinical proclamation to surgeons, pathologists and oncologists	18
Oncological association	39

Vážení čtenáři.

Minulý 15. ročník našeho časopisu *Klinická onkologie* byl z redakčního hlediska charakterizován snahou užší redakce o získání odpovídající definitivní pozice mezi časopisy ČLS JEP a jeho zařazení do jedné z nejvýznamnějších mezinárodních medicínských databází Medline.

Úspěch našeho snažení byl pouze poloviční. Nová „Smlouva o vydávání časopisu *Klinická onkologie*“ mezi ČLS JEP a naším nakladatelem ApS Brno, s. r. o. zaručuje již trvalou spolupráci a umístění našeho časopisu mezi odbornými časopisy ČLS JEP jak po stránce finanční, tak po stránce marketingové. I přes toto nové a z hlediska publicity mezi českými lékaři – neoncology nesporně výhodné postavení, jsme však mohli díky mimořádné vstřícnosti ApS Brno ponechat proti ostatním časopisům ČLS výrazně nižší cenu jednoho čísla i celého předplatného. Popsaný úspěch je však zkalen neúspěchem našeho časopisu v konkurzu o zařazení do databáze Medline. V tomto konkurzu je uváděn pouze výsledek a nikoliv důvody neúspěchu a není dána možnost bezprostředního odvolání. Přihlášku můžeme a budeme opakovat po uplynutí dvou let. Nová přihláška však bude vyžadovat další kvalitativní zlepšování časopisu a zřejmě i zavedení většího podílu anglicky psaných textů v něm. Přes tuto nutnost se ale v žádném případě nechceme úplně vzdát textů českých nebo slovenských, zvláště pak v části zpráv, zpravodajství z onkologických společností a části společenské a recenzní. Nechceme také na této cestě ztratit některé svoje autory v oblasti rešerší a původních publikací a významnou část čtenářů úplným převodem časopisu na angličtinu.

Přes neúspěch v konkurzu o Medline považujeme změny realizované v jeho přípravné fázi v našem časopisu za pokrok a zkvalitnění periodika. Dvoustupňová oponentura s pravidelným používáním dvou odborných recenzentů ve druhém stupni vedla nesporně ke zlepšení kvality otištěných příspěvků. Pozitivní je i další standardizace uspořádání a vzhledu jednotlivých čísel a zejména úroveň předmětově orientovaných suplementů. Ve prospěch časopisu mluví i jeho rozšíření z původních 32 stran odborného textu v jednom čísle na nyní obvyklých 40.

Nepodařilo se však pro soutěž nutné sjednocení formy citací a otevření nové rubriky komentářů k publikovaným článkům. Obě tyto nápadné a nesporně důležité části odborného časopisu vyžadují výraznou aktivní spolupráci autorů i čtenářů a nejsou při realizaci v dosavadních podmínkách plně v možnostech redakčního kolektivu. Naši autoři budou nuceni si zvyknout, že i pouhé nedodržení formy citací je technickým důvodem ke vrácení publikace autorovi k opravě a tím nejméně prodloužení publikačního času. Obnovené přesné pokyny pro autory obsahující i instrukce k jednotlivým citacím vyjdou ve 2. čísle letošního ročníku. Při řešení druhého zásadního problému naše čtenáře znovu prosíme o aktivní písemné komentáře příspěvků a tím podíl na oživení a zkvalitnění časopisu. Při příležitosti úvodu nového ročníku považují za nutné opakovat uctivý apel redakční rady z loňského roku na čtenářskou obec týkající se získávání nových příspěvkatelů pro *Klinickou onkologii* mezi známými a přáteli či spolupracovníky ze zahraničí. Vzhledem k současné mezinárodní situaci je pravděpodobně zejména důležitý nábor autorů středoevropských, snad s možností budoucího povýšení našeho periodika na určitou

nadnárodní úroveň. Pochopitelně, že nepohrdneme ani zájmem ze vzdálenějších zemí. Příspěvky zahraničních autorů by měly být upraveny podle zásad časopisu v angličtině. Je nasnadě, že zahraničním autorům redakce zajistí překlad souhrnu, nadpisu i klíčových slov do češtiny.

K dalšímu zlepšení časopisu a přiblížení mezinárodní úrovně považují redaktori za nutné vyvinout úsilí v tomto roce nejméně v následujících třech směrech, ve kterých je vždy potřebná spolupráce celé obce časopisu (autorů, čtenářů a redakce): V první řadě časopisu kvalitativně prospěje rozsáhlá a přehledná informace o jednotlivých příspěvcích v angličtině, kterou je možno dát pečlivým a promyšleným souhrnem. Po této stránce bude v nových instrukcích pro autory požadavek na strukturovaný, vyčerpávající a konkrétní souhrn většího doporučeného rozsahu než dosud. Optimální souhrn by měl obsahovat 350 – 400 slov proti dosavadním max. 200 slovům. Dalším vylepšením časopisu v mezinárodní soutěži je žádost směřovaná na české autory, aby v případě publikace závažnějších originálních prací používali i oni jako publikační jazyk alespoň někdy angličtinu. Konečně třetím a nejdůležitějším momentem, který může zlepšit kvalitativně časopis je větší nabídka prací k publikaci a tím daný větší prostor pro odborný výběr a tedy i pro zdravotní soutěž mezi autory. Zde je zejména třeba, jako v předchozích letech, apelovat na úspěšné řešitele onkologických grantových úloh, ať již v IGA či GAČR nebo dalších agenturách, aby alespoň shrnuté průběžné i závěrečné výsledky své práce publikovali v našem časopisu – nejlépe v podobě, třeba poněkud modifikovaných, původních prací. I zde je potřebné a nutné zachovat originalitu a nezablokovat si možnost publikace závažných výsledků ve vysoko impaktovaných časopisech. Publikace u nás má převážně sloužit k orientaci české onkologické veřejnosti o skutečném rozsahu a profilu práce našich úspěšných výzkumníků a lepší komunikaci mezi různě profilovanými onkology.

V roce 2002 bylo vydáno 6 běžných čísel a jedno supplementum. V rámci regulérních čísel bylo vydáno v hlavních rubrikách celkem 44 příspěvků, z toho 19 (43 %) prací přehledných, 17 (39 %) prací původních, 3 (7 %) kasuistiky a 5 (11 %) sdělení.

Ve stejném období obdržela redakce celkem 42 příspěvků do hlavních rubrik, práce byly vždy podrobeny recenzi, bez připomínek bylo přijato 21 prací (50 %), 19 prací vyžadovalo opravu (45 %), 2 práce přijaty nebyly (5 %).

Z jednotlivých oborů je tradičně nejvíce zastoupena hemat-onkologie, výrazně přibýlo prací z buněčné a molekulární onkologie. Zvýšil se podíl prací s tématy solidních nádorů, svému podílu v klinické léčbě stále neodpovídá zastoupení operačních oborů. Redakce v loňském roce zaznamenala jistý pokles počtu příspěvků při současném nárůstu obsahu časopisu. Znamená to, že lze očekávat zkrácení čekací doby od přijetí do vytištění článku.

Na závěr úvodního slova 16. ročníku *Klinické onkologie* přeji jménem svým i celé redakce všem čtenářům hodně zdraví, mnoho profesních i osobních úspěchů a příslušnou dávku potřebného štěstí v novém roce 2003. Připojuji i přání trvalé a prohlubující se spokojenosti s naším časopisem pro autory i čtenáře. Našemu časopisu pak přeji do nového ročníku úspěch v dalším zdokonalování vzhledu i obsahu a hodně kvalitních původních příspěvků.

Prof. MUDr. ALEŠ REJTHAR, CSc., vedoucí redaktor

KONTROVERZNÍ OTÁZKY V POOPERAČNÍ RADIOTERAPII ČASNÝCH STADIÍ NÁDORŮ PRSU

CONTROVERSIES IN THE RADIOTHERAPY OF EARLY STAGE BREAST CARCINOMA

SOUMAROVÁ R., PERKOVÁ H., ČOUPEK P.

ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Souhrn: Nedílnou součástí multimodální léčby časných stadií nádorů prsu je i léčba zářením. Radioterapeutický management je velmi komplexní a složitý a neustále se vyvíjí. Mění se indikace léčby zářením (strategie léčby), mění se technické vybavení a způsoby ozáření (taktika léčby). Hlavním cílem je snižování nežádoucích účinků léčby zářením a dosažení maximálně možné lokální kontroly onemocnění. Přesto stále existuje řada otázek a problémů, které zůstávají otevřeny. Cílem tohoto sdělení je pokusit se nalézt odpověď na některé z nich a upozornit na kontroverze v této oblasti.

Klíčová slova: nádor prsu, časné stadium, radioterapie

Summary: Radiotherapy plays an important role in the treatment of early stage breast carcinoma. Radiotherapeutic approach is complicated and still changing. Treatment strategy, radiation methods and equipment are developing. The main purpose of radiotherapy is to decrease side effects and reach high local control. But there are still remaining some unsolved questions. The aim of our article is to point out some radiotherapeutic controversies of early stage breast carcinoma.

Key words: breast cancer, early stage, radiotherapy

Karcinom prsu patří mezi nejčastěji se vyskytující zhoubné nádorové onemocnění u žen. V České republice bylo v roce 1995 diagnostikováno 4449 nových případů (1). I když incidence nepatří mezi nejvyšší v Evropě (10. místo), mortalita na toto onemocnění je stále vysoká. Důvodem je pozdní záchyt choroby. Vyšší záchyt onemocnění v časných stadiích je jednou z cest, jak zlepšit léčebné výsledky. V léčbě časných stadií hraje významnou, i když zdaleka ne jedinou, roli lokální léčba – chirurgický výkon a pooperační radioterapie. Radikální mastektomie se nahrazuje konzervativními výkony šetřícími prs.

Radioterapeutický management karcinomu prsu je velmi komplexní, ale také velmi kontroverzní. Radioterapie je nedílnou součástí multimodální léčby tohoto nádorového onemocnění. Její postavení se neustále vyvíjí, zejména v souvislosti se stále se rozšiřující systémovou léčbou i u časných stadií karcinomu prsu. Vyvíjí se také technika radioterapie, kdy v popředí zájmu radioterapeutů je stále snižování nežádoucích účinků léčby zářením za současného zvyšování lokální kontroly onemocnění. Nezanedbatelný je i výsledný kosmetický efekt lokální léčby.

Jaká je optimální léčba? Můžeme na tuto otázku vůbec odpovědět? Shodneme se na léčebném postupu? Řada z níže uvedených otázek byla kladena asi 200 významným členům organizace ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology). Asi není nijak překvapující, že odpovědi nebyly shodné a v mnoha případech se dokonce značně lišily. Není proto naším cílem odpovědět zcela jednoznačně, ale upozornit na tyto kontroverze.

Jaká je role radioterapie (RT) v pooperační léčbě po prs zachovávacím chirurgickém výkonu:

a) Je nutné u všech nemocných ozařovat po parciální mastektomii celý prs?

b) Jestliže ano, je nutné u všech nemocných doozařovat lůžko nádoru?

c) Jak lokalizovat lůžko nádoru?

d) Je vhodnější použít k doozaření lůžka nádoru přímý elektronový svazek nebo intersticiální brachyterapii (BRT)?

e) Je vhodnější provedení brachyterapie za použití automatického afterloadingu s nízkým dávkovým příkonem (LDR) nebo vysokým dávkovým příkonem (HDR)?

f) Jaký je prognostický význam lokálních recidiv?

g) Jaké jsou indikace pro ozáření regionálních lymfatických uzlin po disekci axily?

h) Hraje nějakou roli interval mezi operací a zahájením radioterapie?

i) Jaká je optimální kombinace chemoterapie a radioterapie?

j) Jaké jsou nežádoucí účinky radioterapie a jak je můžeme snížit? Může mít význam použití IMRT (intenzitně modulaného svazku záření)?

k) Jaká je role radioterapie v pooperační léčbě ductálního a lobulárního karcinomu in situ?

l) Jak postupovat u starších žen s nízkým rizikem vzniku lokální recidivy?

m) Je lobulární karcinom kontraindikací k parciálnímu výkonu?

Ad a) Konzervativní chirurgický výkon s pooperační radioterapií je standardní léčbou u časných stadií nádorů prsu. Prospektivní randomizované studie prokázaly, že míra lokálních recidiv po konzervativních chirurgických výkonech a při použití pooperační radioterapie je stejná jako po provedení značně mutilující radikální mastektomie (2,3,4,5,6). Celkové přežití, stejně jako riziko pozdějšího vzniku vzdálených metastáz, je totožné po radikální mastektomii (bez pooperačního ozáření) a po prs zachovávacím výkonu s radioterapií (7, 8, 9, 10, 11, 12).

Některé kontraindikace radioterapie jsou shodné s kontraindikacemi prs zachovávajícího chirurgického výkonu. Jde např. o těhotenství, předchozí radiaci prsu či hrudníku (např. mantle technika), kolagenózy. Dále je parciální mastektomie kontraindikována v případě přítomnosti více nádorových ložisek, difúzních mikrokalifikací, při nepoměru mezi velikostí prsu a rozsahem nádoru (13). Musíme brát v úvahu i přání nemocné.

Metaanalýza 36 randomizovaných studií (Early breast cancer trialists' collaborative group EBCTCG), která srovnávala pooperační radioterapii u pacientek s časným nádorem prsu (zařazeno 17 273 pacientek léčených mastektomií) se samotným chirurgickým výkonem, odhalila až trojnásobné snížení rizika vzniku lokálních recidiv při použití adjuvantní radioterapie, ale nesignifikantní rozdíl v desetiletém přežití (14). Nesignifikantní rozdíl byl nalezen i při srovnání radikální mastektomie a parciální mastektomie a radioterapie. Velmi podobné výsledky můžeme nalézt ve Fisherově práci (15). Tyto negativní závěry jsou ovšem v příkrém rozporu se závěry jiných velkých randomizovaných studií: Danish 82b a 82c trialu a British Columbia studie (16,17,18). Tento rozpor se snažil vyřešit Van de Steene (19). Výsledkem analýzy bylo potvrzení signifikantního vlivu pooperační radioterapie na přežití, pokud jsou použity současné techniky záření a standardní frakcionace. Podobně analýza Levitta potvrdila vliv radioterapie na celkové přežití u pacientek s negativními resekčními okraji a negativními uzlinami (20).

Pooperační radioterapie je standardně prováděna denně v dávce 1,8-2,0 Gy na frakci do 50 Gy za 5-6 týdnů. Kratší hypofrakcionační režimy jsou předmětem dalších studií.

Práce z posledních let ukazují snahu zkrátit délku trvání adjuvantní radioterapie, eventuálně vytýpovat skupinu pacientek s velmi nízkým rizikem vzniku lokální recidivy, u kterých pooperační radioterapie nemá žádný přínos (21,22,23). Studie BASO II (British Association Surgical Oncology) srovnává dvě skupiny pacientek s konzervativním chirurgickým výkonem (pT1, G1) a s pooperační radioterapií nebo bez ozáření (24). V obou skupinách bylo velmi malé procento lokálních recidiv (kolem 1%). Nicméně zatím je poměrně krátká doba sledování. Podobný design měla i randomizovaná studie Holliho skupiny. Zde, s mediánem sledování 6,7 roku, bylo ve skupině bez ozáření vyšší riziko vzniku lokální recidivy ovšem bez vlivu na celkové přežití (25).

Přibližně 65-80% lokálních recidiv se objeví v operované oblasti prsu (26). U vybrané skupiny pacientek by proto bylo možné ozařovat pouze lůžko nádoru bez ozáření celého prsu. Brachyterapie jako samostatná metoda v adjuvantní léčbě karcinomu prsu již byla použita autory několika prací (27,28,29,30,31). Implantace nosičů záření byla ve většině z nich provedena až pooperačně, nicméně uvedené studie prokázaly schůdnost této metody s velmi dobrými kosmetickými efekty. Dobrý kosmetický efekt a zkrácení celkové doby léčby jsou hlavním cílem této metody.

Milánská skupina používá pouze intraoperační radioterapii elektronovým svazkem do oblasti lůžka nádoru u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu (32).

Standard: ozáření celého prsu po parciální mastektomii v dávce 50 Gy za 5 týdnů (2,0 Gy na frakci).

Budoucnost: u vybrané skupiny pacientek bez pooperační radioterapie aplikovat pouze tamoxifen nebo ozářit pouze lůžko nádoru bez ozáření celého prsu.

Ad b) Zlepšení lokální kontroly onemocnění je dosaženo doozářením lůžka nádoru. Studie EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) „boost versus no boost“ jednoznačně potvrdila snížení pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy po dosycení lůžka nádoru dávkou 16Gy (14). Snížení relativního rizika vzniku lokální recidivy po doozáření lůžka nádoru 10 Gy u pacientek s časným stadiem karcinomu prsu potvrdila i randomizovaná studie z Francie (33).

V rameni s vyšší dávkou záření nebyly zaznamenány vážnější kosmetické odchylky.

Standard: doozáření lůžka nádoru dávkou 10-16Gy v závislosti na velikosti nádoru a resekčních okrajích. Výjimkou mohou být nádory do 1cm s volnými okraji resekátu a nízkým histopatologickým gradingem.

Ad c) Lokalizace lůžka nádoru se provádí různými způsoby. Podle dotazníku vyhodnocovaného řadou onkologických center v Itálii je nejčastějším způsobem lokalizace poloha jizvy (34), ačkoliv moderní chirurgické postupy kladou důraz na kosmetický efekt, a proto jizva často není umístěna přímo nad původním tumorem. Další možností lokalizace je ultrazvukové vyšetření (35), předoperační mammografické vyšetření, CT vyšetření a umístění chirurgických klipů.

Standard: dle možností pracoviště

Budoucnost: Je nutné provedení studie srovnávající cenu a užitečnost uvedených metod lokalizace v závislosti na míře vzniku lokálních recidiv.

Ad d) Nejčastěji se používá pro doozáření lůžka nádoru elektronový svazek. Jeho výhodou před intersticiální brachyterapií je snadné použití, nízká cena a excelentní výsledky srovnatelné s brachyterapií. Radiční onkologové, kteří preferují brachyterapii, poukazují na snížení dávky na kůži a potenciální radiobiologické výhody (26).

Pro intersticiální implantaci jsou nejhodnějšími kandidátkami ženy s objemnějšími prsy, nádorem umístěným v hloubce (více než 4cm pod kůží), a pacientky s pozitivními nebo úzkými resekčními okraji, u kterých nebyla provedena reexcise. Existuje řada většinou nerandomizovaných studií srovnávajících ozáření elektronovým svazkem a intersticiální BRT (36,37). Pětiletá lokální kontrola je zpravidla nesignifikantně vyšší při použití elektronového svazku. Kosmetický efekt obou způsobů ozáření je velmi dobrý. Perez popisuje výborný nebo dobrý výsledný kosmetický efekt (doba sledování 3-20 let) u 81% pacientek léčených elektronovým zářením a u 75% léčených brachyterapií (38).

Standard: přímé elektronové pole, intersticiální implantace ve vybraných případech.

Ad e) Práce zabývající se srovnáním výsledků doozáření lůžka nádoru automatickým afterloadingem s nízkým (LDR) nebo vysokým (HDR) dávkovým příkonem nezjistily žádné rozdíly v obou skupinách (39). Kosmetické výsledky byly též hodnoceny jako velmi dobré a srovnatelné. Velmi významným faktorem zde ovšem bude zejména komfort pacientky.

Standard: dle vybavení pracoviště

Ad f) Prediktivní faktory pro lokální recidivu se pokusila odhalit francouzská retrospektivní studie u 528 pacientek s nádorem prsu klinického stádia I a II (40). Multivariátní analýza ukázala, že pro lokální kontrolu onemocnění jsou nejdůležitější čtyři nezávislé faktory: mladý věk (do 40 let), premenopauzální stav, bifokalita a extenzivní intraduktální komponenta ($\geq 25\%$). Vliv lokální recidivy na celkové přežití zůstává nejasný. V naší studii nemocné s lokální recidivou měly horší přežití než nemocné bez recidivy. Tento rozdíl byl na hranici statistické významnosti (41). Roli izolované lokoregionální recidivy se pokusila objasnit analýza čtyř prospektivních studií zahrnující více než 2000 pacientek s karcinomem prsu (42). Vliv na celkové přežití a vzdálenou diseminaci zde byl potvrzen. Podobný závěr byl publikován i v práci Elkhuizena (43). Velmi důležitým prognostickým faktorem je ovšem interval mezi stanovením diagnózy a vznikem lokální recidivy (44). Pacientky s recidivou duktálního karcinomu in situ mají výrazně lepší prognózu než pacientky s jiným histologickým typem. Na druhé straně pacientky s lobulárním karcinomem in situ mají signifikantně vyšší riziko vzniku stejnostranné recidivy (45). Toto riziko se zdá být sníženo užíváním tamoxifenu.

Standard: prognostický význam lokální recidivy zůstává kontroverzní

Budoucnost: potvrzení vlivu lokální recidivy na celkové přežití a vzdálenou diseminaci

Ad g) Většina autorů dnes souhlasí s názorem, že u nemocných s adekvátně provedenou disekcí axily bez nálezu patologicky pozitivních lymfatických uzlin, není nutné ozáření axily (46). Ozáření regionálních lymfatických uzlin je indikováno při prorůstání metastáz puzdrem uzliny, při pozitivitě více než tří uzlin a při neúplné disekci axily. Důvodem omezených indikací je snaha o snížení morbiditu (lymfedému končetiny) v případě kombinace chirurgického výkonu a radiace axily. Radioterapie signifikantně zvyšuje rozvoj lymfedému (o 5 až 10 %) po disekci axilárních uzlin (47).

Nízká míra rizika axilárních recidiv je dalším důvodem (48,49). V Rechtově studii z roku 1991 u 1624 pacientek s karcinomem prsu I. a II. klinického stádia mělo relaps v axilárních uzlinách 2,3% žen (50). Stejně malého procenta bylo dosaženo u žen, které měly provedenu axilární disekci s následnou radioterapií (počet pozitivních uzlin 0-3) i u pacientek ozářených bez předchozí disekce uzlin (klinicky negativní nález). Je proto nutné zvažovat podíl radioterapie na zlepšení léčebných výsledků v oblasti regionálních lymfatických uzlin u pacientek s uzlinami negativními či při počtu pozitivních uzlin 1-3. Na našem pracovišti ozářejeme zpravidla technikou dvou konvergentních nebo protilehlých polí stejnostranný nadklíček a axilu. Vnitřní mamární uzliny jsou ozářeny pouze u nádorů prsu umístěných v mediálních kvadrantech a větších než 3 cm (26).

Standard: ozáření axily a nadklíčku v případech čtyř a více pozitivních lymfatických uzlin, při prorůstání metastázy puzdrem uzliny a při neúplné disekci axily.

Budoucnost: další studie hodnotící přínos ozáření regionálních lymfatických uzlin. Zlepšení techniky ozáření regionálních lymfatických uzlin.

Ad h) Na základě mezinárodních doporučení by interval mezi operací a radioterapií neměl být delší než 12 týdnů, s výjimkou pacientek, které absolvovaly adjuvantní chemoterapii. Jiná je ovšem situace u žen indikovaných k adjuvantní chemoterapii, tedy u pacientek „rizikovějších“. Práce Willerse se snažila na tuto otázku odpovědět. Interval mezi operací a radioterapií (méně než 20 týdnů ve srovnání s více než 20 týdny) neměl statisticky významný vliv na bezpříznakové období nebo lokální kontrolu onemocnění (51). Na druhé straně zde byla tendence ke zvýšení počtu relapsů při intervalu kratším, v důsledku nižšího počtu podaných cyklů chemoterapie. Ve studii International Breast Study Group ozáření 4-7 měsíců po operaci, u pacientek s adjuvantním podáním chemoterapie nedošlo ke zvýšení míry lokálních recidiv nebo zhoršení celkového přežití (52). Optimální interval mezi operací a zahájením radioterapie není ovšem definován.

Standard: u pacientek bez adjuvantní cytostatické léčby by radioterapie měla být zahájena do 6 týdnů od operace.

Budoucnost: definice optimálního intervalu mezi operací a zahájením radioterapie s ohledem na pravděpodobnost vzniku lokální recidivy a výsledný kosmetický efekt.

Ad i) Není definována ani optimální sekvence chemoterapie a radioterapie. Většina pracovišť dává přednost aplikaci chemoterapie před radioterapií (53). Randomizovaná studie srovnávající první podání chemoterapie s prvním „podáním“ radioterapie byla provedena v Dana Farber Cancer Institute v Bostonu (54). S mediánem sledování 135 měsíců nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v intervalu bez příznaků nemoci (DFI), vzdálené diseminaci a celkovém přežití. Vyšší riziko lokální recidivy bylo spojeno zejména s větším primárním tumorem a s pozitivními okraji resekátu. Na základě této studie autoři doporučují podávat jako první chemoterapii

u nemocných s negativními okraji resekátu. V případě úzkých nebo pozitivních okrajů je doporučována reoperace. I na konferenci v Bruselu v roce 2000 (2nd European Breast Cancer) byla zdůrazněna nutnost volných okrajů resekátu (55).

Chemoterapie je někdy podávána současně (konkomitantně) s radioterapií, což ovšem může vést k nárůstu nežádoucích účinků léčby. Na konferenci v Bruselu (2nd European Breast Cancer Conference) byla prezentována práce srovnávající podávání kombinace CMF (cyklofosamid, metotrexat, 5-fluorouracil) s radioterapií (RT) versus režim AC (adriamycin, cyklofosamid) s radioterapií (56). Byla srovnávána akutní kožní reakce, trvání deskvamace, stupeň esofagitidy. Stupeň akutní toxicity byl signifikantně vyšší u pacientek, které byly léčeny režimem AC + radioterapií, neboť dochází k vyšší radiopotenciaci doxorubicinem. Další práce hodnotící akutní celkové komplikace (zejména leukopenii) u konkomitantní chemoradioterapie (CMF + RT; AC + RT) a u samostatné adjuvantní chemoterapie (CMF; AC) nezjistila signifikantní rozdíl v počtu a stupni komplikací (57). Některé studie ovšem hodnotí negativně vliv konkomitantní chemoradioterapie na výsledný kosmetický efekt (58).

Standard: Sekvence radioterapie a chemoterapie dle zvyklostí jednotlivých center, zpravidla aplikace radioterapie po ukončení adjuvantní chemoterapie. Pokud není indikována adjuvantní chemoterapie, radioterapie by měla být zahájena, jak bylo uvedeno výše, do 6 týdnů od operace.

Budoucnost: optimalizace sekvence RT a CHT dle jednotlivých prognostických faktorů pro lokální recidivu či vzdálenou diseminaci onemocnění u konkrétní nemocné – „šití léčby na míru“ (tailoring).

Ad j) Nepravidelný konický tvar prsní žlázy společně s tvarem hrudního koše a s blízkostí řady radiosenzitivních struktur - plic, srdce - může vést k řadě technických problémů a je předpokladem pro značně složitou proceduru plánování radioterapie (59). Dnes již by mělo být zcela standardní plánovací CT vyšetření a trojrozměrné (3D) plánování. Poměrně značným problémem je zajištění vhodné a reprodukovatelné polohy pacientky. Existuje celá řada pomůcek včetně polohovacího klínu, držáku horní končetiny, termoplastové fixace hrudníku apod. Žádná z nich ovšem nezajistí zcela shodnou a přesnou polohu pacientky během celé ozářovací série.

Nejlepší dávkové distribuce v cílovém objemu je dosaženo při použití dvou tečných polí s energií brzděného záření 6 MV (60). Modifikátory polí pomáhají zlepšit homogenitu dávky. Největší dávková heterogenita je pozorována u objemných prsů (více než 500 cm³).

Radiační kožní reakce akutní a pozdní patří mezi nejdůležitější komplikace léčby, protože mohou ovlivnit kvalitu života pacientky. Použitím vysokoenergetického záření s tzv. skin sparing efektem je kožní reakce značně snížena. Přesto, zvláště v konkomitanci s chemoterapií nebo těsně po ní, mohou vzniknout těžké deskvamativní dermatitidy. Pozdní kožní komplikace se projevují atrofií kůže, teleangiektáziemi a kožní a podkožní fibrózou.

K pozdním nežádoucím účinkům radioterapie patří radiační pneumonitida, poškození srdce, otok paže, brachiální plexopatie a zvýšené riziko sekundárních malignit. Radiační pneumonitida je závislá na technice ozáření, celkové dávce, frakcionaci, dávce na frakci, objemu plicní tkáně a použité chemoterapii. V cílovém objemu by nemělo být zahrnuto více než 3 cm plicní tkáně (dle simulačního snímku tangenciálních polí). Retrospektivní studie analyzující asi 1500 pacientek ozářených na oblast prsu s ozářením či bez ozáření regionálních lymfatických uzlin zjistila poměrně nízké procento této radiační komplikace - 0,4% (61). Toto procento se zvyšuje při použití přímého nadklíčkového pole a při současné aplikaci chemoterapie (na 3% resp. na 8%). Pokud je chemoterapie podána sekvenčně, riziko pneumonitidy opět klesá. Použití IMRT (intenzitně modulovaného svazku záření) může též vést

ke snížení dávky na plicní tkáň stejně jako může zlepšit dávkovou homogenitu v cílovém objemu (62,63). V roce 1996 se objevila práce poukazující na zvýšené riziko vzniku poradiční fibrózy plic při současné aplikaci tamoxifenu a radioterapie (64). Důvodem je pravděpodobně zvýšení sekrece TGF-beta (transforming growth factor).

Zdali při použití moderních technik dojde k zvýšení rizika úmrtí na *srdeční onemocnění* zkoumala Nixonova skupina (65). Po 12 letech sledování nedošlo při ozařování na levou stranu hrudníku po konzervativním chirurgickém výkonu ke zvýšení mortality na srdeční onemocnění ve srovnání s pravostranným ozařováním. V již zmiňované metaanalýze (66) ve skupině ozařovaných žen se vyskytlo malé zvýšení rizika smrti z důvodů jiných než pro karcinom prsu (7,7% versus 5,7%). Tato závislost velmi úzce souvisela s věkem. Nebylo ovšem možné odlišit kardiovaskulární příčiny smrti od jiných.

Lymfedém patří ke komplikacím léčby výrazně ovlivňujícím kvalitu života. Samozřejmě jeho vznik je pravděpodobnější u nemocných, které měly provedenu disekci axily a následnou radioterapii. Lymfedém se objeví zhruba u 2-10% nemocných se samostatnou disekcí a u 13-18% pacientek s chirurgickým výkonem i radioterapií. Použití konzervativnějších výkonů na axile, přísný výběr pacientek vhodných pro radioterapii podpaží a moderní radioterapeutické techniky jeho výskyt snižují (67).

Poškození brachiálního plexu je velmi vzácnou komplikací ozáření svodné lymfatické oblasti. Vzniká mezi prvním a čtvrtým rokem po ozáření (68). Opět přísný výběr pacientek k ozáření axily a nadklíčku a moderní radioterapeutické techniky mohou snížit jeho výskyt.

Přínos adjuvantní radioterapie vysoce převyšuje riziko vzniku *sekundárních malignit*, nicméně s nimi musíme počítat. Relativní riziko vzniku nádoru v druhém prsu indukovaného zářením je nízké (1,04 až 1,18). Dávka v kontralaterálním prsu se pohybuje za celou ozařovací sérii od 0,5 do 2,5 Gy, k jejímu zvýšení dochází při ozařování regionálních lymfatických uzlin (69). Klinický význam těchto dávek je nejistý, někteří je uvádějí do souvislosti se zvýšením rizika druhostranného karcinomu prsu (70).

Standard: Ozáření na lineárním urychlovači, použití dynamických klínů, 3D plánování, použití vykrývacích bloků, fixačních pomůcek.

Budoucnost: použití IMRT (intenzitně modulovaného svazku záření)?

Ad k) Donedávna byl duktální karcinom in situ (DCIS) indikací pro mastektomii. Hlavními důvody byla až 30% incidence multicentrického onemocnění a 25-50% vznik lokální recidivy po konzervativním chirurgickém výkonu, z nichž asi v polovině případů se jednalo o invazivní karcinom. Teprve v poslední době se v léčbě DCIS prosadily i parciální výkony, nicméně neexistuje randomizovaná studie srovnávající oba postupy.

Roli radioterapie v léčbě duktálního karcinomu in situ (DCIS) se snažila objasnit EORTC studie 10853, ve které byly srovnávány nemocné s konzervativním chirurgickým výkonem bez radioterapie a s radioterapií (71). Radioterapie redukovala signifikantně riziko vzniku lokální recidivy. Míra lokálních recidiv byla přesto vysoká, proto byly analyzovány prediktivní faktory. Patřil k nim zejména mladý věk do 40 let, pozitivní okraje resektátu a samotná lokální excise. Riziko vzdálené disseminace bylo signifikantně zvýšeno u DCIS špatně diferencovaného.

Další randomizovaná prospektivní studie National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-17 zjistila podobné výsledky (72). Kumulativní incidence lokální recidivy byla v rameni s radioterapií snížena z 26% na 12%. Byl

i signifikantně snížen výskyt invazivního karcinomu i recidivy karcinomu in situ. Další otázkou je, zda je možné identifikovat podskupinu pacientek s tak nízkým rizikem vzniku recidivy, že by nebylo nutné pooperační ozáření prsu. Retrospektivní analýza 333 žen odhalila jako nejvýznamnější faktor pro lokální recidivu u DCIS šířku okrajů excise (73). Pacientky, kde okraj byl širší než 10 milimetrů měly extrémně nízké riziko recidivy (4% s mediánem sledování 8 let). Nutné je ovšem poznamenat, že se jednalo o studii nekontrolovanou a retrospektivní. Ve studii NSABP B-17 se nepodařilo takovou podskupinu definovat.

Standard: indikace adjuvantní radioterapie u DCIS

Budoucnost: vytipování podskupiny pacientek s nízkým rizikem lokální recidivy, u kterých by adjuvantní radioterapie nebyla přínosem

Jiná situace je u lobulárního karcinomu in situ (LCIS). Je považován za známku zvýšeného rizika rozvoje invazivního karcinomu. Ženy s diagnózou LCIS mají 10 až 37% riziko později vzniknutého invazivního karcinomu. U LCIS se udává též vysoká pravděpodobnost multicentricity (48-80%) a bilaterality (18-67%) (26). Většina žen po provedení biopsie není indikována k další léčbě. Výjimku mohou tvořit ženy s pozitivní rodinnou anamnézou a ženy psychicky labilnější. Zde je možné zvažovat profylaktickou oboustrannou totální mastektomii (74). V současné době neexistují validní podklady pro indikaci pooperační radioterapie.

Standard: není indikována adjuvantní radioterapie

Budoucnost: preventivní podání tamoxifenu nebo raloxifenu - probíhá studie NSABP (75).

Ad l) Více než 30% žen s karcinomem prsu je starších 70 let a více než 20% z nich umírá na interkurentní onemocnění.

Je proto otázkou, zda u těchto žen s časným stadiem karcinomu prsu volit parciální výkon s pooperační radioterapií. Studie z M. D. Anderson Cancer Centra považuje konzervativní chirurgický výkon s následnou radioterapií za standardní péči i u žen této věkové kategorie a prokázala její význam na lokální kontrolu onemocnění a disease free survival (76). U starších žen můžeme použít místo normofrakcionačního režimu adjuvantní radioterapie (jedna frakce denně, 5 frakcí za týden) režim hypofrakcionační (jednou nebo dvakrát týdně ozáření vyšší dávkou).

U vybrané skupiny žen s nízkým rizikem relapsu onemocnění (T<2cm, ER/PR+, N-, M0) by mohla být přínosná pouze léčba tamoxifinem bez pooperační radioterapie. První předběžné výsledky randomizované studie byly publikovány na 43. ASTRO meetingu v roce 2001 (77). V rameni s tamoxifinem a RT bylo méně lokálních recidiv, nicméně vliv na celkové přežití a bezpříznakový interval ještě nebyl hodnocen. EORTC také připravuje randomizovanou studii, která se bude této problematice věnovat a která navazuje na předchozí práci (př. Milánský trial, NSABP B 21).

Standard: indikace adjuvantní RT i u starších žen bez vážných interkurencí

Budoucnost: u vybrané skupiny žen podání pouze tamoxifenu?

Ad m) Lokální kontrola onemocnění a celkové přežití je stejné jako u duktálního karcinomu. Lobulární karcinom je často multifokální a multicentrický, proto panoval názor, že není vhodný pro konzervativní chirurgický výkon. Studie srovnávající výsledky u obou histologických typů nezjistila žádné rozdíly ani v lokální kontrole onemocnění ani v jiných parametrech (78,79). Biopsií verifikovaný infiltrující lobulární karcinom by proto neměl ovlivňovat rozhodnutí o částečném chirurgickém výkonu.

Standard: Konzervativní chirurgický výkon a pooperační radioterapie je indikována i u lobulárního karcinomu, pokud nejsou k prsu zachovávacímu výkonu kontraindikace jiné.

Literatura:

- Kolcová V., Geryk E., Jechová M.: Zhoubné novotvary, Česká republika a vybrané státy, Galén, 1999.
- Clark R.M., Whelan T., Levine M et al.: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88: 165-174.
- Fischer B., Anderson S., Redmond C.K. et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1995; 333: 1456-1461.
- Forrest P.A., Stewart H.J., Everington D. et al.: On behalf of Scottish Cancer Trials Breast Group. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of Scottish trial. *Lancet*, 1996; 348: 700-713.
- Liljegren G., Holmberg L., Adami H.O. et al.: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five-year results of a randomized trial-Uppsala-Örebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1994; 86: 717-722.
- Veronesi U., Luini A., Del Vecchio M., et al.: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1587-1591.
- Blichert-Toft M., Rose C., Anderson J.A. et al.: Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy: Six years of life table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11: 19-25.
- Fisher B., Redmond C., Poisson R. et al.: Eight year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1989; 320: 822-823.
- Jacobson J.A., Danforth D.N., Cowan K.H. et al.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*, 1995; 332: 907-911.
- Sarrazin D., Lê M.G., Arriagada R., Benhamou S. et al.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1989; 14: 177-184.
- Van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S. et al.: Randomized clinical trial to assess the value of breast cancer. E.O.R.T.C. 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11: 15-18.
- Veronesi U., Banfi A., Salvadori B. et al.: Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results randomized trial. *Eur J Cancer*, 1990; 26: 668-670.
- Konopásek B., Petruželka L.: Karcinom prsu, Galén 1997.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med*, 1995; 333:1444-55.
- Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 1995; 333 (22): 1456-61.
- Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. et al.: Postoperative radio-therapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337: 949-955, 1997.
- Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J., et al.: Postoperative radio-therapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c Trial. *Lancet* 353: 1641-48, 1999.
- Ragaz J., Jackson S., Le N., et al.: Adjuvant radiotherapy and chemo-therapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 956-62, 1997.
- Van de Steene J., Soete G., Storme G.: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55: 263-72, 2000.
- Levitt S.H., Aeppli D.M., Nierengarten M.E.: The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis. *Cancer* 78: 1035-42, 1996.
- Liljegren G., Lindgren A., Bergh J. et al.: Definition of a subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol*, 1997; 8: 235-241.
- Liljegren G., Holmberg L., Adami H.O. et al.: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five-year results of a randomized trial. *J.Natl. Cancer Inst*, 1994; 86: 717-722.
- Schnitt S.J., Hayman J., Gelman R., et al.: A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer*, 1996; 77: 1094-1100.
- Blamey R.: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial: Comparing wide local excision alone with wide local excision plus radiotherapy in small well differentiated breast cancers. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36, suppl. 5.
- Holli K., Saaristo R., Isola J et al.: Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer*, 2001; 84(2) :164-9.
- Perez C.A., Brady L.W.: Principles and practice of radiation oncology. Lippincott-Raven Publishers, 3rd Edition, 1998.
- Vicini F. A., Chen P.Y., Fraile et al.: Low-Dose-Rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: preliminary results of a pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 38 (2): 301-310.
- Polgar C., Major T., Somogyi A. et al.: Brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: new radiotherapeutic option in the management of early breast cancer. *Orv Hetil*, 1999; 140 (26): 1461-6.
- Polgar C., Major T., Somogyi A. et al.: Sole brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relaps. *Neoplasma*, 1999; 46 (3), 182-9.
- Kuske R., Bolton J., Wilenzick R. et al.: Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in T1S, T1, T2, N0-1 breast cancer. (abstr.) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(1): 245: 1994.
- Fentiman I. S., Poole C., Tong D., Winter P.J. et al.: Iridium Implant Treatment Without External Radiotherapy for Operable Breast Cancer: a Pilot Study. *Eur J Cancer*, 1991; 27 (4): 447-450.
- Orecchia R., Ivaldi G.B., Ghilezan M. et al.: Intraoperative radiotherapy (IORT) in conservatively treated breast cancer. *ECCO Lisbon*, 2001.
- Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al.: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 1997; 15 (3): 963-8.
- Valdagni R., Amichetti M., Ciocca M.: Patterns of radiotherapy for early breast cancer in Northern Italy compared with European and national standards. *Radiother Oncol* 1999; 51 :79-85.
- Leonard C., Harlow C.R., Coffin C. et al.: Use of ultrasound to guide radiation boost planning following lumpectomy for carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 27: 1193-1197.
- Touboul E., Belkacemi Y., Lefranc J.P.: Early breast cancer: Influence of type boost (electrons vs iridium-192 implant) on local control and cosmetics after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol*, 1995; 34: 105-113.
- Mansfield C.M., Komanicky L.T., Schwartz G.F.: Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*, 1995; 75: 2328-2336.
- Perez C.A., Taylor M.E., Halverson K.: Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: A nonrando-mized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 995-1007.
- Gaix B., Finestres B., Henriquez I., Martinez A.: Comparison between LDR and HDR brachytherapy boost to the tumor bed in the conservative treatment of stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (suppl 1): 4.
- Touboul E., Buffat L., Belkacemi Y., et al.: Local recurrences and distant metastases after breast conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(1): 25-38, 1999.
- Soumarová R., Horová H., Růžičková J. et al.: Lokální recidivy a vzdálená diseminace u pacientek s karcinómem prsu I. a II. klinického stádia léčených konzervativním chirurgickým výkonem a radioterapií. *Radiační onkologie (v tisku)*
- Schmoor C., Sauerbrei W., Bastert G., Schumacher M.: Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol*, 2000; 18 (8): 1696-708.
- Elkhuizen P.H., Hermans J., Leer J.W. et al.: Isolated late local recurrence with high mitotic count and early local recurrences following breast-conserving therapy are associated with increased risk on distant metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 50 (2): 387-96.
- Doyle T., Schultz D.J., Peters C.H.B. et al.: Long-term results of local recurrence after breast conservation therapy for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (1): 74-80.
- Sasson A.R., Fowble B., Hanlon A.L. et al.: Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer*, 2001; 91 (10): 1862-9.
- Yarnold J.R.: Selective avoidance of lymphatic irradiation in the conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol*, 1984; 2:79-92.
- Schunemann H., Willich N.: Lymphedema of the arm after primary treatment of breast cancer. *Anticancer Res*, 1998; 18: 2235-2236.
- Mignano J., Zahurak M., Chakravarthy A.: Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. *Cancer*, 1999; 86: 1258-1262.
- Mehta K., Haffty B.: Long-term outcome in patients with four or more positive lymph nodes treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 679-685, 1996.
- Recht A., Pierce S.M., Abner A. et al.: Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 1991; 1996 9(6): 988-96.
- Willers H., Wurschmidt F., Janik I. et al.: Combined breast-preserving surgery, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. Effect of the interval between surgery and the beginning of radiotherapy. *Strahlen Onkol*, 1997; 173 (3): 148-54.
- Wallgren A., Bernier J., Gelber R.D.: Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast conserving surgery for patients with node positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 35: 649-659.
- Anonymous. Breast radiotherapy after breast-conserving surgery. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ* 158, 1998; suppl.3: S35-42.
- Bellon J.R., Come S.E., Gelman R.S.: Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (suppl 1): 2.
- Blamey R.: The impact of surgical margins on the outcome of breast conserving therapy. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36 (suppl.5).
- van Helvoirt R.P., Struikraus H., de Graeff A. et al.: Acute toxicity of concomitant radiotherapy and adjuvant chemotherapy (CMF versus AC) in breast cancer: A prospective comparative study. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36, suppl.5, p594.
- Smale S.E., Zonneberg B.A., Slee P.H. et al.: Adjuvant therapy short-term systematic complications of chemotherapy and radiotherapy in women with early breast cancer. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36, suppl. 5, p74S70.
- Moro G., Stasi M., Boroa V.: Does concomitant chemotherapy influence cosmetic outcome in conservative treatment of breast cancer? *Tumori*, 1997; 83: 743-747.
- Das I.J., Cheng C.W., Fein D.A., Fowble B.: Patterns of dose variability in radiation prescription of breast cancer. *Radiother. Oncol.*, 1997; 44: 83-89.
- Solin L.J., Chu J.Ch., Sontag M.R.: Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 21: 193-203.
- Das I.J., Cheng E.C., Schultz D.J., Harris E.E., Solin L.J.: Radiation pneumonitis in megavoltage beam treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51(suppl 1):3.
- van Asselen B., Raaijmakers C.P.J., Hofman P. et al.: Improving the irradiation of the breast using 3D patient anatomy. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36 (suppl.5).
- Hong L., Hunt M., Chui C. et al.: Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 44 (5): 1155-64.
- Bentzen S.M., Skoczyas J., Overgaard M., Overgaard J.: Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88 (13): 918-922.
- Nixon A.J., Manola J., Gelman R. et al.: No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *Clin Oncol*, 1998; 16(4): 1374-9.
- Horiot J.C., Collette L., Fourquet A. et al.: Impact of a boost dose of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer. The EORTC „boost versus no boost” trial. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36, suppl.5, S93.
- Meek A.G.: Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer*, 1998; 83 (12 Suppl American): 2788-97.

68. Powell S., Cooke J., Parsons C.: Radiation-induced brachial plexus injury: follow up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol*, 1990; 18(3): 213-20.
69. Storm H.H., Andersson M., Boice J.D. et al.: Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1992; 84(16):1245-50.
70. Bro't P., de la Rochefordiere A., Scholl S.M.: Contralateral breast cancer: Annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 1578-1583.
71. Bijker N., Peterse J.L., Duchateau L. et al.: Breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ, analysis of EORTC trial 10853. *The European Journal of Cancer*, 2000; 36: suppl., S85.
72. Fisher B., Dignam J., Wolmark N. et al.: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects B-17. *J Clin Oncol*, 1998; 16(1): 441-452.
73. Silverstein M.J., Lagios M.D., Groshen S. et al.: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 1999; 340(19): 1455-1461.
74. Singletary S.E.: Lobular carcinoma in situ of the breast: A 31-year experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Breast Dis*, 1994; 8: 157-163.
75. Wolmark N.: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) for the Prevention of Breast cancer PDQ.
76. Vlastos G., Mirza N.Q., Meric F. et al.: Breast conservation therapy as a treatment option for the elderly. The M. D. Anderson experience. *Cancer*, 2001; 92(5): 1092-100.
77. Fyles A., Manchul L., mcCreedy D. et al.: Preliminary results of randomized study of tamoxifen alone or tamoxifen and breast radiation in women over 50 years of age with T1/2 N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51 (suppl 1): 3.
78. Peiro G., Bornstein B.A., Connolly J.L. et al.: The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2000; 59(1):49-54.
79. Silverstein M.J., Lewinsky B.S., Waisman J.R.: Infiltrating lobular carcinoma: Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer*, 1994; 73: 1673-1677.

informace

NĚKTERÉ RIZIKOVÉ FAKTORY U VÍCEČETNÝCH MALIGNIT

SOME RISK FACTORS IN MULTIPLE MALIGNANCIES

Vítová V.
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Výsledky zahraničních studií ukazují na významnost některých rizikových faktorů (RF) u onemocnění vícečetnými malignitami (VM). Zatím jsou nejčastěji studovány: **kouření, genetické vlivy, protinádorová terapie, věk, UV záření**. Méně diskutovanými jsou otázky **věku, pohlaví, virové infekce (human herpesvirus 8, EB virus), profesionální vlivy (chemické karcinogeny), délka intervalu sledování**. Někteří autoři přinášejí i hodnocení současného vlivu více – nejčastěji 2 - RF.

Kouření: Kawahara a kol. zjistili u více než 2 roky přežívajících pacientů s malobuněčným karcinomem plic signifikantně zvýšené riziko rozvoje sekundárního zhoubného nádoru (ZN) v souvislosti s kouřením. Skončení kouření po úspěšné protinádorové terapii znamenalo signifikantní snížení rizika následného ZN (9). Wassberg a kol.: upozorňují na mutace p53 asociované s UV zářením (při chronické expozici slunečnímu záření) u VM s participujícím primárním spinaliomem kůže, a dále na signifikantní asociaci mezi kouřením a nádorovými dvojicemi: spinaliom kůže - ZN aerodigestivní tkáně (15). F. Levi pracuje u diagnózy VM s označením „smoking - related cancers „ (ZN dutiny ústní, pharyngu, pankreatu, laryngu, plic, ledvin a močového měchýře) a „other smoking - associated cancers „ (ZN jater, čípku děložního, leukémie). Velmi podobné vazby výskytu ZN s kouřením zjistili v norském i švýcarském onkologickém registru. Neprokázali však asociaci kouření s karcinomem žaludku (10, 11). Také B. E. Johnson upozorňuje na vysoké relativní riziko rozvoje následného plicního ZN u pacientů s primárním ZN plic pokračujících v kouření (8). Frisch zjistil u VM (kožní spinaliom, melanom a ZN velkých slinných žláz) velmi silnou asociaci s předchozím kouřením (4). Podobně jako další autoři (5) spekuluje o možnosti působení kouření na všechen lidský dlaždicobuněčný epitel.

UV záření: Sun zaznamenal významné účinky UVB záření u dvojic: dlaždicobuněčný karcinom spojivky - ZN slinných žláz nebo ZN plic (14). Na možnost imunologického defektu způsobeného slunečním zářením u dvojic: kožní ZN (spinaliom nebo melanom) – non Hodgkinský lymfom upozorňují Hall a kol. (6). Adami a kol. (1) potvrzují tuto hypotézu u mladých švédských pacientů. Abusus alkoholu jako RF v kombinaci s kouřením zjišťují autoři nejčastěji u VM s participujícím ZN jícnu. Pravidelný příjem alkoholu i kouření zvýšil asi 3x relativní riziko (RR) výskytu následného ZN jícnu u onkologických pacientů v Holandsku (7). Význam věku u VM diskutují například Sankila a kol. (12). Pacienti

přežívající non - Hodgkinský lymfom v mladém věku mají během života velmi vysoké RR následného maligního neoplasmatu. Věk považují autoři (3) za jeden z významných rizikových faktorů VM u izraelských žen s primární gynekologickou malignitou. Nalezli signifikantní zvýšení subsequentní leukémie, ZN ovaria a těla děložního - a nepříznivý věk nad 60 let.

Genetické rizikové vlivy jsou nyní velmi intenzivně studovány, často v kontextu s dalšími RF. Například Sarno a kol. se zabývá otázkou rozvoje VM hlavy a krku, horního aerodigestivního traktu v důsledku genetické vnímavosti k poškozením DNA indukovaným environmentálními karcinogeny (13).

Zatím je spíše okrajově věnována pozornost **profesionálním RF** v souvislosti s VM. Brennan a kol.: udávají možnou souvislost zvýšené incidence sarkomu měkké tkáně u pacientů s primárním non - Hodgkinským lymfomem exponovaných chemikáliím, jako jsou herbicidy na bázi fenoxykyselin (2).

Riziko **protinádorové terapie** je intenzivně sledováno a zasluhuje samostatné sdělení.

Literatura

- Adami J., Frisch M., Yuen J. et al.: Evidence of association between non - Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ*, 310(6993):1491-5 1995
- Brennan P., Coates M., Armstrong B et al.: Second primary neoplasms following non -Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *British Journal of Cancer* (2000) 82(7), 1344 -1347
- Frenkel Y., Menczer J., Gaynor J.J. et al.: Second primary cancers in a cohort of Israeli women with primary gynecologic malignancies. *Gynecol-Oncol-61(1): 61-7 1996*
- Frisch M., Melbye M: New primary cancers after squamous cell skin cancer. *Am-J-Epidemiol*. 141(10): 916-22 1995
- Govindarajan R., Beck J., Ross S.W. et al.: High incidence of second primary malignancy in veteran population. *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol*. 14: A426 1995
- Hall P., Rosendahl I., Mattsson A., et al.: Non - Hodgkin's lymphoma and skin malignancies – shared etiology? *Int-J-Cancer*. 62(5):519-22 1995
- van Halteren H.K., Taal B.G., van Tinteren H. et al.: Risk factors for the development of oesophageal cancer as a second primary tumours. *Eur-J-Cancer*. 31A(11):1836-9 1995
- Johnson B.E.: Second lung cancer in patients after treatment for an initial lung cancer. *Journal of the NCI*, Vol.90, No 18, September 16/98, 1335-1345
- Kawahara M., Ushijima S., Kamimori T. et al.: Second primary tumours in more than 2 - year disease - free survivors of small - cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *British Journal of Cancer* (1998) 78(3), 409-412.
- Levi F., Randimbison L., et al.: Second primary cancers in patients with lung carcinoma. *Cancer July 1, 1999 /Volume 86/ No 1.*
- Levi F., Randimbison L., La Vecchia C. et al.: Multiple primary cancers to indicate association between smoking and cancer incidence: Vaud and Neuchâtel. *Int.J.Cancer*: 76, 913-914 (1998)
- Sankila R., Garwicz S., Olsen J.H. et al.: Risk of subsequent malignant neoplasms among 1.641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population - based cohort study in five Nordic countries. *J-Clin-Oncol*.14(5):1442-6 1996
- Sarno A., Boddi V., Pionataro L. et al.: Risk factors for multiple primary malignancies in head and neck cancer patients. Poster. AACR Conference on Frontiers in Cancer prevention Research. October 14 -18, 2002, Boston, MA
- Sun E.C., Fears T.R., Goedert J.J.: Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer-Epidemiol-Biomarkers -Prev*. 6(2):73-7 1997
- Wassberg C., Thörn M., Yuen J. et al.: Second primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the skin: a population - based study in Sweden. *Int.J.Cancer*: 80, 511-515(1999)

SOUČASNÉ MOŽNOSTI CHEMOTERAPIE NÁDORŮ OBLASTI HLAVY A KRKU

UPDATE ON HEAD AND NECK CANCER CHEMOTHERAPY

SPURNÝ V., MECHL Z., ČERVENÁ R.

OKRO FN U SV. ANNY V BRNĚ
UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM

Souhrn: Pokrok v chemoterapii nádorů oblasti hlavy a krku je charakterizován pozitivními výsledky, kterých bylo dosaženo zařazením nových cytostatik v léčbě recidivujícího a metastatického onemocnění, úspěchy chemoradioterapie a nadějnými výsledky neoadjuvantního podání protinádorových cytostatik. Chemoterapie má dnes pevné místo v léčebných algoritmech. Doporučuje se, aby všichni nemocní s nádory oblasti hlavy a krku a zvláště ti, kteří jsou léčeni chemoterapií, byli zařazováni do klinických studií a jejich výsledky pravidelně vyhodnocovány.

Klíčová slova: chemoterapie, chemoradioterapie, nádory oblasti hlavy a krku

Summary: The advances in therapeutic outcome of the head and neck carcinoma derived from integration of new systemic cytotoxic agents and radiosensitizers into various combined modality approaches. Recently neoadjuvant setting for locally advanced head and neck carcinoma have been extensively investigated with promising results. Participating in clinical trials is especially encouraged.

Key words: chemotherapy, chemoradiotherapy, head and neck carcinoma

STANDARDNÍ LÉČBA

Standardní léčba nádorů oblasti hlavy a krku je založena na chirurgii a radioterapii jako léčbě první volby. To je odrazem přirozené historie těchto onemocnění, která jsou prezentována většinou lokoregionálně, s nízkým výskytem vzdálených metastáz. Místní terapie vede ve vysokém počtu případů k vyléčení nebo účinné paliaci. U nemocných III. a IV. stadia i při nejlepší léčbě dochází často k místní recidivě a vzdáleným metastázám.

V průběhu posledních 20 let došlo k výraznému pokroku v léčebném použití cytostatik. Současné údaje prokazují, že chemoterapie v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku může významným způsobem přispět k účinnosti obou místních postupů, a to i ve smyslu prodloužení přežití. Léčebné možnosti a výsledky se liší dle stadia onemocnění a jeho lokalizace. Chemoterapie dnes hraje roli v paliaci recidivujícího a metastatického onemocnění a v současné době se prokazuje její účinnost i v primární léčbě, ve formě neoadjuvantního podání, zvláště v kombinaci s radioterapií. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) v praktických doporučeních, verze listopad 2000, doporučuje z důvodů léčebných rozdělit například nádory orofaryngu na skupinu s příznivější prognózou (T1-2, N0) a na skupinu pokročilejší (T3-4, N0, nebo každé T, N1-3) (1).

Časná stadia – T1, T2, N0, M0 – jsou léčena s kurativním záměrem, při použití jedné léčebné metody, tj. chirurgie nebo radioterapie. Exaktní výběr modality závisí na zavedené léčebné praxi daného pracoviště, stavu nemocného a lokalizaci nádoru. Malé léze na jazyku nebo tonsile mohou být léčeny účinně lokální excizí, na druhé straně malé laryngeální léze mohou být léčeny snadněji radioterapií, spíše než resekci, při zachování laryngeální funkce. Pacienti léčení chirurgicky jsou kandidáty adjuvantního ozáření při zjištění nepříznivých patologických údajů. S použitím jedné léčebné modality může být dosaženo u 60 – 90% pětiletého přežití bez známek recidivy a mohou být považováni za vyléčené. Tito nemocní musí být

ovšem pečlivě sledováni vzhledem k možnosti výskytu druhé malignity (v 3 až 5%). Postoperační radioterapie je považována za vhodnou pro případy s jednou pozitivní uzlinou a s rizikovými faktory.

Při chirurgickém postupu je elektivní disekce regionálních uzlin většinou zahrnuta do postupu. Umožňuje mnohem přesnější určení patologického stadia, které má dopad na prognózu a další eventuelní léčbu. U téměř 50% případů je patologické stadium vyšší než klinické.

Standardní léčbu pro stadia *místně nebo regionálně pokročilého onemocnění T3, T4 a N1 až N3, M0* představuje obyčejně chirurgie s následnou radioterapií, nebo samotnou radioterapií v případě inoperability (2).

Použití chemoterapie v tomto stadiu je stále více diskutováno. Při poslední revizi léčebných postupů (NCCN 2000) se uvádí jako hlavní změna použití chemoradioterapie jako iniciální léčby. Tento náhled je podložen údaji několika randomizovaných studií, které referují o zlepšení dosaženém konkomitantní chemo-radioterapií ve srovnání se samotnou radiační terapií. (3,4,5), což je výrazná změna v dosavadních doporučovaných léčebných postupech.

I přes nasazení všech léčebných disciplín je vyléčení dosaženo jen u menšího počtu nemocných, většinou méně než 30% pacientů přežívá 5 let. Příčinou úmrtí těchto nemocných je většinou místní recidiva. To dokazuje, že jen samotná chirurgie není schopna zcela eliminovat všechny nádorové buňky, některé buňky jsou zřejmě rezistentní i na radioterapii. U menšího množství nemocných dochází k vývoji vzdálených metastáz, většinou na plicích, kostech nebo játrech. Vyléčení nemocní jsou opět vystaveni nebezpečí druhotných malignit.

CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ POKROČILÝCH, RECIDIVUJÍCÍCH NEBO METASTAZUJÍCÍCH NÁDORŮ OBLASTI HLAVY A KRKU

Až do nedávna měla chemoterapie ve standardní léčbě nádorů oblasti hlavy a krku jen omezený význam. Pro chemotera-

pii byli považováni vhodní pouze nemocní se vzdálenými metastázami nebo s recidivujícím onemocněním. Odpověď na chemoterapii v nemocných s recidivujícím onemocněním byla zaznamenána v 10–30%, když remise byly jen částečné a krátkodobé (6).

Základním záměrem chemoterapie v tomto stadiu onemocnění je paliace, úleva potíží jako bolest, obtíže při polykání a z toho plynoucí astenie, anorexie a ztráta hmotnosti. I když většina studií si dala za cíl léčby zmírnění obtíží, symptomatické zlepšení bylo zaznamenáno u většiny léčených nemocných s pokročilým onemocněním, pokud u nich došlo k objektivní odpovědi.

Indikací pro zařazení chemoterapie do léčebných postupů přibývá, i když v mnoha případech zatím jen v rámci klinického výzkumu. Chemoterapie je dnes aplikována u nemocných s nádory oblasti hlavy a krku z hlediska dvou základních záměrů:

- u nemocných s recidivujícím nebo metastatickým onemocněním jako součást paliativního přístupu
- u nemocných s lokoregionálně pokročilým onemocněním se záměrem zvýšení účinnosti chirurgie, resp. radioterapie

Připojení chemoterapie ke standardním léčebným postupům má za cíl:

- prodloužit dobu přežití,
- snížit morbiditu při standardní léčbě a minimalizovat potřebu radikální chirurgie.

Je nutno objektivně hodnotit, že až donedávna publikované údaje nepřinesly přesvědčivé důkazy o ovlivnění celkového přežití. Pozitivních výsledků bylo dosaženo při paliaci, zvláště při současném podání s radioterapií a neoadjuvantní aplikací pro orgánovou prezervaci.

Pro podání cytostatik je důležitá analýza celkového stavu nemocného, stav výživy, lokalizace primárního nádoru, rozsah nádorové nálože, rozsah regionálních metastáz, stupeň diferenciacie nádoru, posouzení resektability a další faktory. Prognóza nemocných s pokročilým onemocněním je špatná, s mediánem přežití 6–9 měsíců. Pouze vybrané případy mohou mít užitek z radioterapie nebo dalšího chirurgického zákroku. Možný přínos chemoterapie musí být zvažován ve světle možných vedlejších projevů cytostatické léčby.

Standardními cytostatiky bylo dosahováno 20–30% krátkodobých remisí. Odpověď na podání cytostatik byla referována v celé řadě prací, často se značně rozdílnými a rozpornými výsledky. Jako klasické jsou uváděny následující látky (7):

Tab. 1: Standardní cytostatika v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku.

	medián remisí: 31%
methotrexat	
cisplatina	28%
ifosfamid	28%
karboplatina	26%
bleomycin	21%
5-fluorouracil	15%
mitomycin C	15%

Metotrexat byl historicky nejčastěji používanou látkou, pro svou toxicitu, zvláště při kombinaci s radioterapií, je v současné době opouštěn. Také pokusy podání vysokých dávek v kombinaci s leukovorinem přinesly hlavně vysokou toxicitu a dnes se tento postup v indikaci nádorů oblasti hlavy a krku nedoporučuje (8).

Cisplatina je dnes považována stále za nejvýznamnější přípravek pro léčbu nádorů oblasti hlavy a krku (9). Léčebné odpovědi se pohybují mezi 20–30% remisí. Vedlejší účinky cisplatinu, hlavně nefrotoxicita, zvracení, ototoxicita a periferní neuropatie mohou představovat vážnou překážku jeho podání.

Karboplatina má na rozdíl o cisplatinu výhodnější profil toxicity a jednodušší režim podání, proto je jí v současné době v kombinacích postupně dávána přednost před cisplatinou. *5-fluorouracil* má poměrně nízkou aktivitu v monoterapii. Přesto kombinace s cisplatinou se stala na dlouhou dobu „golden standard“. Lepší výsledky byly popsány při kontinuálním podání. Jeho použití bylo zajímavé zvláště pro kombinaci s radioterapií.

Bleomycin byl dříve oblíbenou látkou pro kombinací postupy pro nízkou toxicitu, dnes se prakticky neužívá.

Pro řadu dalších látek, jako je cyklofosfamid, doxorubicin, mitomycin C, hydroxyurea není dostatečně přesvědčivých údajů o jejich účinnosti.

Kombinační postupy zlepšily léčebné výsledky chemoterapie pokročilých nádorů jen omezeně. Byla studována celá řada kombinací. V následující tabulce jsou uvedeny kumulativní výsledky prvních kombinací bez cisplatinu.

Tab. 2: Kombinace cytostatik v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku (10).

	medián remisí:
bleomycin + cyklofosfamid + metotrexat + fluorouracil	45% (11–69%)
vincristin + bleomycin + metotrexat	36,6% (25–54%)
metotrexat + 5-FU	49% (16–100%)

Tab. 3: Kombinace s cisplatinou v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku.

	medián remisí:
cisplatina + bleomycin	25,7% (13–55%)
cisplatina + doxorubicin + cyklofosfamid	43,5% (7–64%)
cisplatina + vincristin + bleomycin	38,1% (30–50%)
cisplatina + bleomycin + metotrexat	58,8% (27–100%)
cisplatina + bleomycin + vinblastin	50% (45–63%)
cisplatina + ifosfamid	66%

Kombinace *cisplatinu* + *5-fluorouracil* je považována za nejúčinnější. V řadě doporučených postupů je vedena jako „golden“ standard, při rozsahu odpovědi 20–70%. Přidání leukovorinu vedlo dle některých prací ke zvýšení účinnosti, ale bez dopadu na prodloužení přežití. Studie fáze II a III prokázaly, že kombinace cisplatinu + 5-FU je ekvivalentní kombinaci karboplatinu + 5-FU, když poslední se vyznačuje menší toxicitou a snadnějším podáním.

Tab. 4: Kombinace s cisplatinou a 5-fluorouracilem v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku (11).

	medián remisí:
cisplatina + 5-FU	45% (11–75%)
karboplatina + 5-FU	80%
cisplatina + 5-FU + FA	56%
cisplatina + bleomycin + 5-FU	50%
cisplatina + 5-FU + bleomycin + metotrexat	63%
cisplatina + 5-FU + interleukin	35%
cisplatina + 5-FU + interferon	30%

Z 29 randomizovaných studií různých dvojkombinací žádná neprokázala prodloužení přežití nemocných. Na základě těchto zjištění lze konstatovat:

- cisplatinou v konvenčních dávkách je v monoterapii dosahováno v průměru 30% remisí
- kombinace standardních cytostatik mírně zvýšily procento remisí, ale neovlivnily významným způsobem délku přežití
- žádná z 12 randomizovaných studií neprokázala lepší výsledky než cisplatina samotná

Během posledních 10 let byla uvedena do klinické praxe nádorů oblasti hlavy a krku řada nových látek.

Tab. 5: Nové látky v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku (6).

paclitaxel	40% medián objektivních remisí
docetaxel	27%
topotecan	22%
gemcitabin	13%
irinotecan	24%
vinorelbin	22%

Paclitaxel se v současné době považuje na základě prezentovaných výsledků za jednu z nejučinnějších a nejužitečnějších látek v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku. ECOG prezentovala závěry ze dvou studií fáze II s 35 a 40% objektivních remisí dosažených u nemocných s pokročilým, recidivujícím, metastazujícím, místně inkurabilním onemocněním. 1leté přežití bylo v 33%, s mediánem přežití 9.2 měsíce (12). Paclitaxel je od uvedení cisplatinu další látkou, kterou je dosahováno nadějných léčebných výsledků, a mohla by vést k prodloužení přežití.

Forastierová zaznamenala ve studii fáze II 43% OR u 28 hodnotitelných dosud neléčených nemocných, 41% OR bylo dosaženo u již dříve ozařovaných pro lokoregionální recidivu a 57% remisí u metastatického onemocnění. Jednoleté přežití bylo zaznamenáno u 33% léčených nemocných (12).

Docetaxel. Catimel prezentoval studii s 37 pacienty s recidivujícím onemocněním, s 37% objektivních remisí (13) Dreyfus použil přípravek v léčbě pokročilých, inkurabilních nebo metastazujících nádorů oblasti hlavy a krku. Ze 29 hodnotitelných nemocných dosáhl 45% remisí (14). Ebihara udává objektivní remisí u 7 ze 23 léčených nemocných (15). Ve studii EORTC byla popsána objektivní remise u 12 z 37 léčených nemocných s místní recidivou nebo lokálně pokročilým nádorem (16).

Vinorelbin. K hodnocení účinnosti monoterapie byly provedeny 4 studie fáze II. EORTC (Oliveira 1997) použil dávky 30 mg/m² týdně u recidivujících nádorů po předchozím ozáření, když u 33 pacientů bylo dosaženo v 21% objektivních remisí (17). Canfield podal stejnou dávku a uvádí 11% remisí ze 37 léčených nemocných (18).

Topotecan. Údaje o topotecanu pramení ze dvou studií. Ve studii organizované SWOG (1996) nebyl zaznamenán žádný efekt u 29 sledovaných nemocných (19). Robert (1997) ze 22 pacientů tak jen 4,5% remisí (20).

Gemcitabin. I o tomto přípravku existuje zatím relativně málo údajů. Catimel referuje o 13% remisí ze 54 již dříve předléčených nemocných (21). Vyšší % remisí bylo dosaženo kombinací s dalšími cytostatiky. Hitt zaznamenal kombinací gemcitabinu a cisplatinu 22,7% celkových remisí (22). Khwaja stejnou kombinací dosáhl 22,5% remisí (23). Fountzilas studoval kombinaci gemcitabinu + paclitaxelu a zaznamenal 41% remisí u 24 nemocných (24). Nejlepších výsledků dosáhl Pai trojkombinací gemcitabin, ifosfamid a cisplatinu – 71,4% remisí (25). V kombinaci s radioterapií bylo referováno o výrazné toxicitě, i když bylo dosaženo zajímavých výsledků. Eisbruch udává dosažení sedmi CR z 8 sledovaných nemocných (26). Wildfang dosáhl 60,6% u 33 hodnotitelných nemocných (27). Benasso podával současně s radioterapií kombinaci gemcitabinu + cisplatinu (28). Humerickhouse hodnotil kombinaci gemcitabin, 5-FU a paclitaxel + radioterapie = 60,7% remisí (29).

Především paclitaxel byl zařazen do **kombinačních postupů** s 54 – 73% dosažených remisí.

Kombinace paclitaxelu s karboplatinou se stala středem zájmu pro výraznou klinickou aktivitu a nepřekrývající se toxicitu.

Tab. 6: Kombinace paclitaxel + karboplatina v léčbě pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku.

paclitaxel + karboplatina:	20 pts	45% remisí	Yeo	1998 ³⁰
	31	72%	Tan	1998 ³¹
	17	33%	Qamar	1998 ³²
	27	41%	Junor	1999 ³³
	35	23%	Samantas	1997 ³⁴

Tab. 7: Další kombinace cytostatik v léčbě nádorů hlavy a krku.

paclitaxel + cisplatinu	43 pac	33% remisí	Onat	2000 ³⁵
paclitaxel HD + cisplatinu	99	34%	Forastiere	1997 ³⁶
paclitaxel LD + cisplatinu	98	35%	Forastiere	1997 ³⁶
paclitaxel + 5-FU + cisplatinu	22	75%	Gadgeel	1998 ³⁷
paclitaxel + 5-FU + cisplatinu	18	30%	Benasso	1997 ³⁸
paclitaxel + 5-FU + cisplatinu	7	5 pac	Hussain	1997 ³⁹
paclitaxel + 5-FU + karboplatina	13 pac	69% remisí	Hainsworth	1997 ⁴⁰
paclitaxel + ifosfamid + cisplatinu	52 pac.	58%	Shin	1998 ⁴¹
paclitaxel + ifosfamid + karboplatina	56	57%	Shin	2000 ⁴²
docetaxel + cisplatinu	18	72%	EORTC	1997 ⁴³
docetaxel + cisplatinu + 5-FU	16	60%	Janinis	1997 ⁴⁴
vinorelbin + cisplatinu + 5-FU	80	55%	Gebbia	1995 ⁴⁵
docetaxel + 5 FU	63	27%	Tubiana	2000 ⁴⁶
gemcitabin + cisplatinu	15	22%	Khwaja	2000 ²³
gemcitabin + cisplatinu	22	22,7%	Hitt	1998 ²²
gemcitabin + paclitaxel	24	41%	Fountzilas	1999 ²⁴
gemcitabin + ifosfamid + cisplatinu	21	71,4%	Pai	1999 ²⁵
docetaxel + vinorelbin	27	44%	Airoldi	1999 ⁴⁷

NEOAJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

Standardní léčbou pro pokročilé, resektabilní nádory oblasti hlavy a krku je chirurgie s následným ozářením. Vyléčeno však může být méně než 30% těchto nemocných, ti kteří přežijí, jsou postiženi často výraznou morbiditou díky kosmetickým a funkčním negativním následkům léčby. Proto se hledá, jak zlepšit léčebné výsledky a kvalitu života léčených nemocných s eventuálním zachováním funkce nebo orgánů.

Koncepce neoadjuvantní chemoterapie byla a je u nádorů oblasti hlavy a krku extenzivně studována více než 15 let. Představuje podání několika cyklů chemoterapie u dosud neléčených nemocných s lokálně pokročilým nádorem. Po aplikaci chemoterapie je hodnocen výsledek a nemocní jsou dále předáni k chirurgii s kurativním záměrem, nebo k radioterapii. Tento postup vyžaduje týmovou spolupráci a plán léčby stanovený v době diagnózy.

Racionálnost použití chemoterapie před radioterapií je založena na matematickém modelu buněčné kinetiky a získané lékové rezistence uvedené Skipperem, Schabem a dalšími autory. Neoadjuvantní podání je zdůvodněno:

- snadnějším dopravením účinné látky k nádoru, jehož vaskulární řečiště je dosud intaktní
- včasná chemoterapie může snížit výskyt rezistentních klonů
- zmenšení nádorové nálože může mít za následek méně extenzivní chirurgický výkon
- zmenšení nádorové nálože představuje příznivější situaci pro následující radioterapii
- časná eradikace mikrometastáz
- lepší tolerance chemoterapie u dosud neléčeného nemocného

Všechny tyto faktory by měly přispět k lepší lokoregionální kontrole nádoru. Přístup má ovšem i řadu nevýhod, jako je toxicita cytostatik, prodloužení léčby, vyšší náklady léčby. Je zde i nebezpečí, že chemoterapií nepostižené rezistentní buňky se budou dále množit a sníží možnost vyléčení.

Záměry neoadjuvance jsou z klinického hlediska jasné: prodloužení přežití a zachování orgánových funkcí. Neoadjuvance zatím nepřinesla výrazný benefit u lokálně pokročilých, neresektabilních nádorů. Nadějných výsledků je dosahováno u nádorů resektabilních, se záměrem orgánové prezervace, zvláště v kombinaci se současnou radioterapií.

První klinické studie neoadjuvance, které použily jedno nebo dvě cytostatika, většinou metotrexat, bleomycin nebo cisplatinu, měly CR nižší než 5%. Až Randolph (1970) dosáhl 71% objektivních odpovědí, z toho 20% kompletních při podání cisplatinu a bleomycinu. Jeho výsledky byly potvrzeny dalšími autory (48).

Úspěchem bylo uvedení kombinace cisplatinu + 5-fluorouracil. Studie Wayne State Univ v r. 1980 dosáhla 88% objektivních remisí, z toho 19% CR dvěma cykly, a třemi cykly 93% remisí a 54% CR (49). Následovala řada studií s alternací režimů, dalších cytostatik a dávek, ale lepších výsledků již nebylo dosaženo. Režim se stal standardní se souhrnnými výsledky: CR 23–54%, objektivní remise 63–98% (dle jiných údajů 73–94%). Tento režim je považován za základní u dosud neléčených nemocných.

Co přinesly první studie neoadjuvance:

- vysoké procento objektivních remisí
- kompletní remise v rozsahu 20 až 50%
- kompletní remise korelovaly s dobrou prognózou a příznivou odpovědí následující radioterapie
- neoadjuvance neovlivnila nepříznivě další místní terapii
- nemocní s CR měli výrazně lepší prognózu než ostatní.

Tab. 8: Přehled studií neoadjuvantního podání kombinace cisplatinu + 5-fluorouracil.

Author	Year	n	CR	OR
Kish	1982	50	26 pac	88% remisí
Kish	1982	51	85	93
Joveniaux	1984	52	40	38
Scherpe	1984	53	30	57
Verweij	1984	54	76	66
Dasmahapatra	1985	55	19	84
Amrein	1985	56	31	84
Clark	1986	57	53	73
Thyss	1986	58	103	83
Khojasteh	1987	59	8	63
Toohill	1987	60	27	86
Jacobs	1987	61	30	83
Martin	1989	62	37	68
Paccagnella	1990	63	110	70
VA Larynx	1991	64	117	98

Tab. 9: Kombinace na základě cisplatinu + 5-fluorouracil.

Author	Year	Combination	n	CR	OR
Greenberg	1987	cisplatinu + 5-fluorouracil + allopurinol	33 pac	100% obj. remisí	
Vokes	1989	cisplatinu + 5-fluorouracil + metotrexat	34	88%	
Vokes	1990	cisplatinu + 5-fluorouracil + leukovorin	29	90%	
Dreyfuss	1990	cisplatinu + 5-fluorouracil + leukovorin	35	80%	
Vokes	1991	cisplatinu + 5-fluorouracil + IFN	20	100%	

Zůstala otevřená otázka zlepšení kvality života a snížení morbidit. Odpověď je rozčarující. Ve 40 randomizovaných studiích nebylo možno prokázat pozitivní přínos neoadjuvance ve smyslu prodloužení přežití. Tyto studie srovnávaly sekvenční chemoterapie + radioterapie versus samotná radioterapie, nebo chirurgie +/- následná radioterapie versus neoadjuvance a stejný další postup. Při analýze těchto studií byla vyslovena závažná kritika kvality těchto studií:

- malý počet nemocných ve studiích
- použití relativně neúčinných režimů
- hodnocen byl vysoce heterogenní materiál a s rozdílnými lokalizacemi nádorů

- v řadě studií byl podán malý počet chemoterapeutických cyklů
- počet dosažených kompletních remisí byl extrémně nízký
- v některých pracích byli zahrnuti i nemocní s neresektabilními nádory

To vše může hrát významnou roli negativních výsledků těchto studií. Závěry neoadjuvantních studií přidaly další informace o neoadjuvanci:

- neoadjuvantní chemoterapie, včetně kombinace cisplatinu + 5-fluorouracil, nepřinesla prodloužení přežití nemocných s lokoregionálně pokročilými nádory
- bylo zaregistrováno snížení výskytu vzdálených metastáz
- sekvenční chemo a radioterapie nejsou zkříženě rezistentní, tj. buňky, které přežijí cisplatinu, budou zřejmě i rezistentní na radioterapii
- je tedy konsekvencí těchto zjištění, že výše zmíněné kombináčnické postupy nemohou být postupem standardním u typického onemocnění s místně pokročilým nádorem.

Neoadjuvance zůstala předmětem intenzivního výzkumu a po uvedení nových cytostatik se opět pozornost zaměřila na tento postup.

Tab. 10: Kombinace nových cytostatik v neoadjuvantním podání u nádorů oblastí hlavy a krku.

Author	Year	Combination	n	CR	OR
Schwartz	1997	70 paclitaxel + karboplatina	20	74%	20%
Sivamsaillam	1997	71 paclitaxel + karboplatina	22	82%	
Dang	1998	72 paclitaxel + karboplatina	20	95%	53%
Bouillet	1999	73 paclitaxel + karboplatina	14	79%	
Vokes	2000	74 paclitaxel + karboplatina	58	82%	
Hsiung-Stripp	2000	75 paclitaxel + karboplatina	42	T4 74%	
				T2-3 92%	
Papadimitrakopoulou	2000	76 paclitaxel + karboplatina + ifosfamid	43	82%	
Hainsworth	2000	41 paclitaxel + karboplatina + 5-FU	13	80%	
Rosen	2000	77 paclitaxel + 5-FU + hydroxyurea	81	86%	
Junor	1999	33 paclitaxel + karboplatina	24	33%	
Schwartz	1999	78 paclitaxel + karboplatina	20	73%	20%
Dunphy	1997	79 paclitaxel + karboplatina	26	54%	

Nyní probíhá několik srovnávacích studií, ve kterých je zájmem sledování ovlivnění přežití. Kombinace paclitaxel + karboplatina je rovněž studována u nádorů neresektabilních a recidivujících. Zařazení chemoterapie nebo chemoradioterapie jako indukce u pokročilých nádorů (T3–4) je výraznou revizí dosavadních léčebných postupů (1, 3, 4, 5).

Závěry neoadjuvance:

- neoadjuvantní podání cytostatik může vést u lokoregionálně pokročilých nádorů k výrazné nádorové regresi v 60 až 90%, z toho v 20 až 50% ke kompletní remisí
- nemocní s kompletní remisí mají naději na delší přežití než ostatní
- k dosažení efektu chemoterapie je nutno podat nejméně 3 cykly
- lze předpokládat, že ti nemocní, kteří reagovali pozitivně na chemoterapii, budou podobně reagovat i na následnou radioterapii
- pro nemocné, u kterých chemoterapií bylo dosaženo CR, je následující radioterapie dostačující
- neoadjuvantní chemoterapie nezvyšuje komplikace chirurgické a radiační léčby
- důležitými prognostickými faktory jsou klasifikace dle TN a typ použité chemoterapie. Věk, lokalizace nádoru, TN a odpověď na chemoterapii jsou důležitými prediktory přežití
- pokud je chemoterapie součástí kombináčnického léčebného přístupu, má evidentně vliv na snížený výskyt vzdálených metastáz

- kombinace cisplatina + 5-FU, stále uváděna jako golden standard, vykazuje sice vysoké procento objektivních remisí, ale neovlivňuje délku přežití
- nové kombinace, především paclitaxel + karboplatina, přínášejší nejen vysoké procento remisí, ale jsou již i v prvé úda je o možném ovlivnění přežití
- délka přežití a kvalita života (zachování orgánu) by měly být považovány za cíl dalších studií.

Názor NCCN je, že optimální léčba nemocných by měla probíhat v rámci klinických studií. Proto by nemocní léčení neoadjuvanci měli být léčení dle doporučeného protokolu a výsledky pravidelně vyhodnocovány.

ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

Adjuvantní chemoterapie se záměrem eradikace vzdálených mikrometastáz nebyla u nádorů oblasti hlavy a krku systematicky studována. Bylo provedeno jen několik málo studií fáze II, z nichž dvě použily kombinaci cisplatina + 5-FU. Byl zdůrazněn možný benefit pro nemocné s vysokým rizikem. Ze 7 randomizovaných studií ale žádná neprokázala signifikantní rozdíly přežití. Dle některých autorů by adjuvantní chemoterapie, po předchozí chirurgické a radioterapeutické léčbě, mohla být užitečná pro některou podskupinu nemocných, jako dutina ústní, zvláště s malou nádorovou náloží a pro ty nemocné, kde bylo dosaženo výrazného efektu neoadjuvantní chemoterapie. Také velké studie Intergroup se 442 zařazenými nemocnými, která hodnotila skupinu nemocných léčených chirurgií a radioterapií versus neoadjuvantní chemoterapií s cisplatinou + 5-FU a chirurgie + radioterapie, nepřinesla rozdíly v přežití nebo délce bezpříznakového období. Pouze u podskupiny nemocných zvýšeného rizika byl zaznamenán menší výskyt vzdálených metastáz a zlepšení přežití (80).

Snad zařazení nových cytostatik do adjuvance přinese pozitivní výsledky.

NEOAJUVANTNÍ A ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

V několika studiích byla použita v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku jak neoadjuvance, tak postoperativní adjuvantní chemoterapie. Skupina HNCP randomizovala 462 pacientů do tří skupin: neoadjuvance + standardní lokální terapie, neoadjuvance + standardní místní terapie + adjuvance a samotná standardní terapie. Indukce byla provedena kombinací cisplatina + bleomycin, následovaná resekci a radioterapií ve všech skupinách. Skupina s adjuvancí dostala 6 cyklů cisplatin v měsíčních intervalech. Rozdíly v DFI a ST za 5 let mezi jednotlivými skupinami nebyly zjištěny. Pouze ve skupině s adjuvancí byl menší výskyt vzdálených metastáz. Při další podrobné analýze byly zjištěny rozdíly v DFI a ST za 5 let mezi jednotlivými skupinami: dutina ústní, léze T1 a T2, a N1 N2. Studie byla ovšem kritizována pro nevhodný režim chemoterapie, pouze jeden cyklus neoadjuvance (81).

Někteří autoři doporučují adjuvanci u těch, kteří významně odpověděli na neoadjuvanci. Ervin a spol. randomizovali 46 pac: jedna skupina dostala neoadjuvanci + standardní léčbu + adjuvanci, druhá skupina byla bez adjuvance. DFI za dva roky byl 76% versus 41% ve prospěch nemocných, kteří vykázali parciální remisí po neoadjuvanci (82). V dalších 6 randomizovaných studiích, které použily různé režimy při indukci a adjuvanci, nebyly zjištěny významné rozdíly v DFI nebo celkovém přežití.

KONKOMITANTNÍ CHEMO-RADIOTERAPIE

Neresektabilní nádory oblasti hlavy a krku byly léčeny dříve pouze radioterapií. V posledních letech se ale prosazuje názor, podpořený řadou randomizovaných studií, prosazující v této indikaci kombinaci chemoterapie podané současně s radioterapií. Ve většině prací je zdůrazněno zlepšení bezpříznakového období a celkového přežití při použití tohoto přístupu, i když někdy za cenu zvýšené toxicity.

Mezi radioterapií a cytostatiky je při konkomitantním použití

řada interakcí, které zvyšují jejich efekt na rozdíl od použití sekvenčního. Mechanismus působení je založen na rozdílném účinku cytostatik a záření na subpopulaci nádorových buněk, jako hypoxické buňky, rozdíly pH v nádorových buňkách, rozdíly v distribuci v buněčném cyklu, mechanické faktory vedoucí k reoxygenaci hypoxických buněk. Dále je významná inhibice oprav škod způsobených radiací, buněčná synchronizace nebo eliminace vrozené rezistence. Současné použití radioterapie a chemoterapie je atraktivní, když zvažíme, že 60% nových karcinomů oblasti hlavy a krku představují místně pokročilá, ale dosud nemetastazující onemocnění. Teoreticky může přidání chemoterapie k radioterapii zvýšit protinádorovou účinnost několika cestami. Především možnou eradikací mikrometastáz, některé látky mají radiosenzibilní vlastnosti a akcentují účinek radioterapie.

Klinické studie kombinující chemoterapii s konkurentní radioterapií se v poslední době staly předmětem četných studií. V prvních studiích chemo-radioterapie byly použity především cisplatina, karboplatina, 5-fluorouracil a mitomycin C.

Radioterapie v kombinaci s monoterapií

MITOMYCIN C byl studován v řadě prací Yale University. Má toxický účinek na hypoxické buňky, které jsou typicky radiorezistentní. Do studie bylo zařazeno 117 pacientů, kteří dostali standardní radioterapii 70 Gy nebo stejnou radioterapii + současně podání mitomycinu C, den 5 a 47. Pětileté přežití bylo 74% versus 51% ve prospěch kombinačního postupu. Vyšší hematologická toxicita byla ve skupině kombinované léčby, ale jen 11% mělo toxicitu 3. nebo 4. stupně (83).

5-FLUOROURACIL : ve dvou randomizovaných studiích byla srovnávána radioterapie s 5-FU podávaným současně s radioterapií. U obou studií byly potvrzeny lepší výsledky pro kombinační postup. V Barceloně bylo zařazeno do studie 577 pacientů, první skupina byla léčena pouze radioterapií, ve druhé dostávali nemocní navíc 5-FU 250 mg/m² každý druhý den, celkem 15 x. Výsledky za 10 let: DFI 37% versus 17% a přežití 42% versus 17% ve prospěch kombinace. Hodnoty toxicity byly v kombinační skupině zvýšeny jen mírně (84).

V trialu NCI Kanada bylo léčeno 175 pac. V kombinačním postupu dostávali pacienti 5-FU 120 mg/m² po 3 dny, první a třetí týden. Tříleté hodnoty: DFI 40% versus 28% a přežití 33% versus 25% ve prospěch kombinace (85).

Intergroup trial sledoval účinek kombinace radioterapie a cisplatin u pokročilého nasofaryngeálního karcinomu. Nemocní byli léčení buď pouze zářením, nebo současně se zářením dostávali cisplatinu v dávce 100 mg/m² ve 3 cyklech. Po ukončení kombinované terapie pacienti dostali ještě 3 cykly kombinace cisplatin + 5-FU. 3 leté přežití bylo 78% versus 47% ve prospěch kombinace (86).

CISPLATINA. Byla studována jako radiosenzibilans. Žák a Drobník jako první popsali zvýšenou radiační cytotoxicitu v přítomnosti cisplatin u myších nádorů (87). V 8 studiích s 359 nemocnými bylo dosaženo kombinovanou terapií 67,5% remisí, v rozsahu 47 – 84%.

Tyto a další studie potvrdily lepší výsledky dosažené kombinačním postupem, i když byly doprovázeny vyšší toxicitou.

Radioterapie v kombinaci s polychemoterapií

V pěti zásadních studiích byla sledována účinnost kombinace 5-FU + cisplatina podané současně s radioterapií. Všechny studie prokázaly výrazně lepší výsledky kombinačního postupu.

Tab. 11: Srovnávací studie chemoterapie + radioterapie versus radioterapie.

Studie	francouzská ⁵	německá ⁸⁸	Intergroup ⁸⁶	Duke University ⁸⁹
místní kontrola	66 v 42%	35 v 17%	NR	70 v 44%
bezpříznakový	42 v 19%	NR	69 v 24 %	60 v 40%
interval přežití	52 v 31%	49 v 24%	78 v 47%	47 v 28%
mucositis	67 v 36%	38 v 16%	NR	77 v 75 %

Závažné je hodnocení meta-analýzy 63 randomizovaných studií, které srovnávaly lokoregionální léčbu se stejným postupem + chemoterapie. Chemoterapie byla podávána v 8 studiích adjuvantně, v 31 neoadjuvantně a ve 26 konkurentně. Tyto studie byly prováděny v době od roku 1965 do roku 1993 a představovaly údaje od 10717 nemocných. Absolutní benefit pětiletého přežití prokázaly pouze studie, kde chemoterapie byla podávána konkurentně s radioterapií (90).

Léčebný pokrok dosažený výše uvedenými studiemi byl podnětem k integraci nových účinnějších cytostatik s radiosenzibilizujícím efektem do kombinovaných postupů. Byl to především PACLITAXEL, který prokázal radiosenzibilizující efekt. Interferuje s fází G2/M, která je nejvíce radiosenzitivní fází buněčného cyklu. Jeho působení je ale komplexnějšího charakteru. Je známo, že nádory s mutacemi p53 mají změnou odpověď na radio a chemoterapii. Ideální přípravek by mohl aktivovat v těchto buňkách apoptózu. Studie in vitro prokázaly, že paclitaxel je schopen aktivovat apoptózu v nádorových buňkách s p53 mutací i bez ní. In vitro a in vivo studie prokazují, že paclitaxel zvyšuje radiační senzitivitu nádorových buněk reoxygenací relativně radiorezistentních hypoxických buněk (91).

Tab. 12: Paclitaxel + současná radioterapie u pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku.

Author	Year	n	OR
Amrein	1999 ⁹²	8 pac	100%
Marmioli	1999 ⁹³	12	100%
Machtay	1999 ⁹⁴	13	92%
Tishler	1999 ⁹⁵	14	93%
Becker	1998 ⁹⁶	15	67%
Kroog	1998 ⁹⁷	16	75% CR
Doyle	2000 ⁹⁸	24	87%
Wang	2000 ⁹⁹	10	100%
Feher	2000 ¹⁰⁰	31	83%
Becker	2000 ¹⁰¹	16	81%
Amrein	2000 ¹⁰²	17	95% + Ethyol

Několik studií hodnotilo kombinaci více cytostatik v konkurentním podání s radioterapií.

Tab. 13: Paclitaxel + cisplatina (karboplatina) + konkurentní radioterapie v léčbě pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku.

Author	Year	Drug	n	CR/OR
Haas	1999 ¹⁰³	paclitaxel + karboplatina	60 pac.	73% CR
Chougule	1999 ¹⁰⁴	paclitaxel + karboplatina	33	90% OR
Tan	1999 ¹⁰⁵	paclitaxel + cisplatina	7	71% CR
Duffy	1999 ¹⁰⁶	paclitaxel + cisplatina	22	55% OR
Bahri	2000 ¹⁰⁷	paclitaxel + karboplatina	22	77% OR
Bouillet	2000 ¹⁰⁸	paclitaxel + karboplatina	29	72% OR
Becker	2000 ¹⁰⁹	paclitaxel + cisplatina	15	85% OR
Bhupalam	2000 ¹¹⁰	paclitaxel + karboplatina	14	100% OR
Wanebo	1999 ¹¹¹	paclitaxel + karboplatin	38	100% OR
Benasso	1998 ¹¹²	gemcitabin + cisplatina (+ cis/FU adj)	13 10/13	1 rok ST
Humerickhouse	2000 ¹¹³	paclitaxel gemcitabin 5- FU	16	10/16 OR

Mukositida byla jedinou morbiditou limitující podání. Byly prezentovány první randomizované studie.

Tab. 14: Randomizované studie.

Author	Year	Comparison	n	CR/OR
Adelstein	2000 ¹¹⁴	radioterapie versus radioterapie + cisplatina versus radioterapie + cisplatina/5 FU	295 pac	5 let 20% OR 37% 29%
Wolden	2000 ¹¹⁵	nasofarynx radioterapie + cisplatina versus radioterapie		89% 76%
Chan	2000 ¹¹⁶	nasofarynx radioterapie + cisplatina versus radioterapie	320 pac	89% 62%
Al Sarraf	2000 ¹¹⁷	nasofarynx radioterapie + cisplatina versus radioterapie + cisplatina + FU	5 let	37% 68%

Všichni nemocní s místně pokročilým nádorem oblasti hlavy a krku, kteří jsou schopni tolerovat agresivnější terapii, by měli být léčeni současně aplikovanou chemo + radioterapií. Studie srovnávající účinek kombinace proti samotné radioterapii prokázaly jednoznačně určitý přínos kombinacího postupu. Benefit byl manifestován jako prodloužení přežití, prodloužení období bez známek progresu, zlepšenou místní kontrolou. Studie se ovšem značně odlišovaly v charakteru populace nemocných, kteří měli neresekovatelnou chorobu. Také chemoterapie byla odlišná, od monoterapie až po různé kombinace. Radioterapie byla použita ve standardní frakcionaci nebo akcelerované frakcionaci.

Paclitaxel byl ve většině studií použit v režimu týdenního podání. Účinnost týdenního podání cytostatik, zvláště paclitaxelu, je v současné době intenzivně studována. Odpovídá koncepci „dose-dense“ dle modelu Norton – Simon (118). Dle tohoto modelu lepších léčebných výsledků může být dosaženo pouze, když buňkám nádorové populace bude zabráněno v opětovném růstu. Eskalace dávek ovšem nemusí být nejlepší cestou k dosažení tohoto cíle, lepší metodou je zvýšení denzity dávek. Týdenní režim podání cytostatik uvedený Seidmanem a Nortonom je vhodnou metodou vedoucí ke zvýšení kumulativní expozice účinné látky. Koncepce „dose-dense“ je založena na cytokerinických předpokladech, že trvalá kumulativní expozice na účinnou látku může zvýšit léčebný účinek, mimo jiné tím, že zabrání opětovnému růstu rezistentních klonů (119). Paclitaxel je pro své radiosenzibilizující vlastnosti a nízkou toxicitu vhodnou látkou pro režim současného podání chemo a radioterapie. Dosud publikované práce tento předpoklad potvrdily.

Na základě četných klinických studií je možno vyjádřit předběžné závěry.

Kombinace paclitaxel + platina je účinnou v neoadjuvanci před definitivní léčbou, ať chirurgickou nebo radioterapií. Současné podání paclitaxelu a radioterapie je intenzivně studováno a je považováno za významný pokrok v léčbě pokročilých forem nádorů oblasti hlavy a krku.

INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE NÁSLEDOVANÁ KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIÍ

Výše uvedené studie účinnosti konkomitantní chemo-radioterapie u místně pokročilých nádorů poukázaly na zvýšenou lokoregionální účinnost ve srovnání se samotnou radioterapií, i když někdy za cenu zvýšené toxicity. Proto byla navržena strategie indukční chemoterapie následovaná konkomitantní chemoradioterapií. Koncepčně tento postup umožní podání plné systémové dávky chemoterapie, zvýšenou možností kontroly mikrometastáz, včasný zákrok u těch nemocných, kteří nebudou na léčbu reagovat. Při použití radiosenzibilizujících cytostatik lze předpokládat potencování účinku radioterapie. Odpověď na indukční léčbu je rovněž prediktorem efektu další terapie. Je dosti důkazů k přijetí této léčebné strategie.

Tab. 15: Indukční chemoterapie paclitaxel + karboplatina, následovaná konkomitantní chemoradioterapií.

Author	Year	n	% remisí v indukci	dávka paclitaxelu mg/m ² v indukci	% remisí v konkomitanci
Machtay ¹²¹	1999	22	91	200	30–50
Bouillet ¹⁰⁸	1999	20	79	175	20
Ready ¹²²	2001	18	77	136,5	40
Reid ¹²³	2001	21	97	40	40
Gray ¹²⁴	2001	103	90	200	50
Javier ¹²⁵	2001	21	95	175	40

ZÁVĚR

V průběhu posledních let došlo k určitému posunu hodnocení chemoterapie v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku. Do léčebného algoritmu pro agresivnější nádory je zařazována chemo-radioterapie, a to jak v indukci tak postoperativně. V léčbě reci-

divujícího a metastatického onemocnění se uplaňují nové kombinace se zařazením nových cytostatik. NCCN doporučuje, aby všichni nemocní s nádory hlavy a krku, zvláště léčení chemoterapií, byli zařazeni do klinických studií a jejich výsledky

pravidelně hodnoceny. Další údaje mohou být nápomocny k vytvoření úspěšnějšího algoritmu. Použití konkomitantní chemo a radioterapie představuje v současné době výrazný pokrok v léčbě solidních nádorů (120).

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network, Inc., Practice Guidelines, version 2000
2. Khuri F.R., Shin D.M., Glison B.S. et al.: Treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: current status and future directions. *Seminars in Oncology* 2000; 4 (Suppl 8), 25 – 33
3. Brizel D.M.: Management of Advanced Head and Neck Cancer With Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy : Improvement in Efficacy and Toxicity Management Strategies. ASCO Educational Book 2000; 219-225
4. Wendt T.G., Grabenhauer G.G., Rödel C.M. et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer. A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-1324
5. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. et al.: Randomized study comparing radiation alone (RT) versus RT with concomitant chemotherapy (CT) in stage III and IV oropharynx carcinoma (ARCORO) Preliminary results of the 94.01 study from the French Group of Radiation Oncology for Head and Neck Cancer (GORTEC). *Proc ASCO* 1998; 17: 358a, Abst 1484
6. Khattab J., Urba S.G.: Chemotherapy in head and neck cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999; 13: 753-768
7. Broman G., Cronin L.: Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994; 21: 311-319
8. Lippman S.M., Shin D.M.: Single and Combination Chemotherapy for Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Adv in Oncol* 2000; 14,3: 16-23
9. Clayman G.L., Lippman S.M., Laramore et al.: Head and Neck Cancer. In: *Cancer Medicine*, J.F.Holland, R.C.Bast Jr, D.L. Morton et al., editors. Williams & Wilkins, Baltimore 1997
10. Vokes E.E.: Head and Neck Cancer. In: *The Chemotherapy Source Book*, M.C. Perry editor, Williams & Wilkins, Baltimore 1997; 1083-1102
11. Al-Sarraf M., Hussein M.: Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1995; 13: 41 – 53
12. Forastiere A.A., Shank D., Neuberger D. et al.: Final report of a phase II evaluation of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (PA390). *Cancer* 1998; 82: 2270-2274
13. Catimel G., Verweij J., Mattijssen V. et al.: Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1994; 5: 533-537
14. Dreyfuss A.L., Clark J.R., Norris C.M. et al.: Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1672-1678
15. Ebihara S., Fujii H., Sasaki Y. et al.: A late phase II study of docetaxel (Taxotere) in patients with head and neck cancer. *Proc ASCO* 1997; 15: 399a, Abst 1425
16. Dunphy F.R.: Taxol Injection for the Treatment of Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. BSMO Product 1998
17. Oliveira J., Geoffrois L., Rolland F. et al.: Activity of Navelbin in lesions within previously irradiated fields in patients with metastatic and/or local recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCHNC): an EORTC-ECSCG study. *Proc ASCO* 1997; 16: 406a, Abst 1449
18. Canfield V.A., Saxman S.B., Kolodziej M.A. et al.: Phase II trial of vinorelbine in advanced or recurrent squamous cell carcinoma (SCCa) of the head and neck. *Proc ASCO* 1997; 16: 387a, Abst 1382
19. Smith R.E., Lew D., Rodriguez G.I. et al.: Evaluation of topotecan in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1996; 14: 403 – 407
20. Robert F., Soong S.J., Wheeler R.H. et al.: A phase II study of topotecan in patients with recurrent head and neck cancer: identification of an active new agent. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 298-302
21. Catimel G., Vermorken J. B., Clavel M. et al.: A phase II study of gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1996; 24 (Suppl 19): 28 – 32
22. Hitt R., Castellano D., Hidalgo M. et al.: Phase II trial of cisplatin and gemcitabine in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1998; 9: 1347-1349 3
23. Khwaja R., Langer C., Padavic K. et al.: Phase II evaluation of weekly cisplatin (CDDP) and gemcitabine (GEM) in the treatment (TX) of inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 2000; 19: A 1690
24. Fountzilas G., Stathopoulos G., Nicolaidis C. et al.: Paclitaxel and gemcitabine in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer, a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 1999; 10: 475-478
25. Pai V., Mazumdar D., Parkh R. et al.: Gemcitabine with ifosfamide, cisplatin combination chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: A 1579
26. Eisbruch A., Shewach D.S., Urba S. et al.: Phase I trial of radiation concurrent with low-dose gemcitabine for head and neck cancer: high mucosal and pharyngeal toxicity. *Proc ASCO* 2000; 16: A 1366
27. Wildfang I., Raub M., Guner S.A. et al.: Low dose gemcitabine with radiotherapy in advanced head and neck and thyroid cancer, a new radiosensitizing approach. *Proc ASCO* 1997; 16: A 1445
28. Benassi M., Merlano M., Corvo R. et al.: Alternating/concomitant gemcitabine (GEM) Cisplatin (CDDP), and radiotherapy (RT) in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN). *Proc ASCO* 1998; 17: A 1552
29. Humerickhouse R., Haraf D., Brockstein B et al.: Gemcitabine, 5-fluorouracil, and paclitaxel with concomitant radiotherapy in recurrent or advanced head and neck cancer. *Cancer Investigation* 2000; 18 (Suppl 1) 32 – 33.
30. Yeo W., Carter D., Turner B.C. et al.: Combination Taxol and carboplatin for metastatic and/or locoregional recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Proc ASCO* 1998; Abs 1531
31. Tan E.H., Khoo K.S., Au W.: Phase II Trial of Paclitaxel and Carboplatin in patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Proc ASCO* 1998; Abst 1477
32. Qamar R., Martone B., Choudry A. et al.: Phase II evaluation of Paclitaxel in combination with Carboplatin in advanced head and neck squamous cell carcinoma, preliminary results. *Proc ASCO* 1998; Abst 1577
33. Junor E.J., Paul J., Robertson A.: Phase I dose finding study of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced or recurrent SQCC of the head and neck. *Proc ASCO* 1999; 1572
34. Samantas E., Skarlos D., Athanassiades A.: High dose Paclitaxel and Carboplatin in recurrent or metastatic head and neck cancer. A Phase II study. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Proc ASCO* 1997; Abst 1453
35. Onat H., Sakar B., Baybek S.E.: Preliminary Results of a Phase II Study of Paclitaxel and Cisplatin in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. *Proc ASCO* 2000; Abst 1694D
36. Forastiere A.A., Leong T., Murphy B. et al.: A phase III trial of high-dose paclitaxel + cisplatin + G-CSF versus low-dose paclitaxel + cisplatin in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative oncology Group. *Proc ASCO* 1997; 16: 384a, Abst 1367
37. Gadgeel S., Kucuk O., Ensley J et al.: Combination of Cisplatinum, 5-fluorouracil and Paclitaxel in the Treatment of Patients With Advanced/Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Updated Results. *Proc ASCO* 1998; Abst 1515
38. Benasso M., Numico G., Merlano M. et al.: Phase I – II study of Taxol, cisplatin and fluorouracil in relapsed squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN). *Proc ASCO* 1997; 16: 397q, Abst 1415
39. Hussain M., Salwen W., Kucuk O. et al.: Paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 19): 43 – 45
40. Hainsworth J.D., Meluch A.A., Greco F.A.: Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion 5-fluorouracil in the treatment of upper aerodigestive malignancies: preliminary results of phase II trial. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 19): 38 - 42
41. Shin D.M., Glisson B.S., Khun F.R. et al.: Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1325-1330
42. Shin D.M.: Taxol (paclitaxel) Injection-Based Treatment for Metastatic and Recurrent Head and Neck Cancer. BSMO Medical Education Services, 2000
43. Schöffski P., Wanders J., Catimel G. et al.: A promising regimen for treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck :docetaxel and cisplatin. *Ann Oncol* 1996; 7 (Suppl 5) : 79, Sb373P
44. Janinis J., Papadakou M., Panagos G. et al.: A phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) and nasopharyngeal carcinoma (NC). *Proc ASCO* 1997; 16: 402a, Abst 1436
45. Gebbia V., Testa A., Valenza R. et al.: A pilot study of vinorelbine on a weekly schedule in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1358- 1359
46. Tubiana-Mathieu N., Genet D., Cupissol D. et al.: Final Results of Phase II Study with Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Docetaxel and 5 – Fluorouracil. *Proc ASCO* 2000; Abst 1656
47. Airolidi M., Marchionatti S., Pedani F. et al.: Docetaxel + Vinorelbine in Recurrent Heavily Pre-treated Head and Neck Cancer Patients. *Proc ASCO* 1999; 18: Abst 1554
48. Randolph V.L., Vallejo A., Spiro R.H. et al.: Combination therapy of advanced head and neck cancer: induction of remission with diaminedichloroplatinum, bleomycin and radiation therapy. *Cancer* 1978; 41: 460

49. Al Sarraf M., Pajak T.F., Cooper J.S. et al.: Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1995; 13: 41-53
50. Kish J.A., Drellichman A., Jacobs J. et al.: Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 471-474
51. Kish J.A., Ensley J.F., Weaver A. et al.: Improvement of complete response rate to induction adjuvant chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 471-474
52. Joveniaux A., Caty A., Adenis L.: L'association de cisplatine et de 5-fluoro-uracil dans le traitement primaire des carcinomes evolues des voies aerodigestives superieures. *Bull Cancer* 1984; 71: 390
53. Scherpe A., Schroder M., von heyden H. W. et al.: Chemotherapie-ergebnisse mit cisplatin und 5-fluorouracil bei plattenepithelkarzinomen des kopf-hals-bereiches. *Onkologie* 1984; 7: 302
54. Verweij J., de Jong P.C., de Mulder P.H.M. et al.: Induction chemotherapy with cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil in locally far-advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 420-424
55. Dasmahapatra K.S., Citrin P., Hill G.J., et al.: A prospective evaluation of 5-fluorouracil plus cisplatin in advanced squamous cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1486-1489
56. Amrein P.C., Witzman S.A.: Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1632-1639
57. Clark J., Fallon B., Norris C. et al.: A randomized trial of two induction regimens for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results. *Proc ASCO* 1986; 5: 132
58. Thyss A., Schneider M., Santini J. et al.: Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1986; 54: 755-760
59. Khojastel A., Reynolds R.D., Ruble K.: The comparison of two sequence-dependent schedules of 5-fluorouracil and cisplatin in head and neck cancer. *Proc ASCO* 1987; 6: 126
60. Toohill R.J., Anderson T., Byhardt R.W. et al.: Cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 758
61. Jacobs C., Goffinet D.R., Goffinet L. et al.: Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. *Cancer* 1987; 60: 1178-1183
62. Martin M., Hazan A., Vergnes L. et al.: Randomized study of 5-fluorouracil and cis-platinum as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. A preliminary report. *Proc ASCO* 1989; 8: 175
63. Paccagnella A., Cavaniglia G., Zorat P.L. et al.: Chemotherapy before loco-regional treatment in stage III-IV head and neck cancer: Intermediate results of an ongoing randomized phase III trial. A GSTTC study. *Proc ASCO* 1990; 9: 173
64. VA Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690
65. Greenberg B., Ahmann F., Garewal H. et al.: Neoadjuvant therapy for advanced head and neck cancer with allorpinol-modulated high dose 5-fluorouracil and cisplatin: A phase I-II study. *Cancer* 1987; 59: 1860-1865
66. Vokes E.E., Moran W.J., Mick R. et al.: Neoadjuvant and adjuvant methotrexate, cisplatin, and fluorouracil in multimodal therapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1985; 7: 838-845
67. Vokes E. E., Schilsky R. L., Weichselbaum R. J. et al.: Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer. A clinical and pharmacologic analysis. *J Clin Oncol* 1990; 8: 241-247
68. Dreyfuss A.L., Clark J.R., Wright J.E. et al.: Continuous- infusion high-dose-leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for untreated stage IV carcinoma of the head and neck. *Ann Intern Med* 1990; 112: 167-172
69. Vokes E., Weichselbaum R.R., Ratain M.J. et al.: PFL with escalating doses of interferon alpha-2B (IFN) as neoadjuvant chemotherapy for stage IV head and neck cancer (HNC): A clinical and pharmacokinetic analysis. *Proc ASCO* 1991; 10: Abst 10
70. Schwartz G., Hicks W., Omer J. et al.: Neoadjuvant paclitaxel and carboplatin for organ preservation in advanced SQCC of head and neck cancer. *Proc ASCO* 1999; Abst 1581
71. Sivasailam S., Aisner J., Castellanos P et al.: Pilot trial of weekly carboplatin and paclitaxel combined with radiation therapy in patients with unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *Proc ASCO* 1997; 16., Abst 1395
72. Dang T., Murphy B.A., Cmelak A.: Carboplatin and Taxol as induction therapy for locally advanced carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1998; Abst 1516
73. Bouillet T., Morere J.F., Depereau G. et al.: Phase II study of paclitaxel twice a week as radiosensitizer, after paclitaxel - carboplatin induction in stage III/IV head and neck carcinoma. *Proc ASCO* 1999; Abst 1559
74. Vokes E.E., Kies M.S., Rosen F.R. et al.: Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for stage IV Head and Neck cancer. An Attempt at Locoregional and Systemic Tumor Control. *Proc* 2000; Abst 1653
75. Hsiung-Stripp D.C., Machtay M., Robnett T.J. et al.: Induction Chemotherapy for T4 Oropharynx Carcinoma in a Prospective Multimodality Phase II trial. Partial Response is NOT Enough. *Proc. ASCO* 2000; Abst 1669
76. Papadimitrakopoulou V.A., Glison B.S., Khri F.R. et al.: Phase II Study of Induction Chemotherapy with Paclitaxel, Ifosfamid and Carboplatin in Patients With Locally Advanced Carcinoma of the Head and Neck. *Proc ASCO* 2000; Abst 165
77. Rosen F.R., Brockstein E., Haraf D.: Multicenter randomized phase II study of 1 hour infusion paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea with concomitant hyperfractionated radiotherapy with or without erythropoietin for advanced, pharynx and larynx cancer. *Proc ASCO* 1999; Abst 1519
78. Schwartz G., Hicks W. Omer J.: Neoadjuvant paclitaxel and paraplatin chemotherapy in patients with operable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1997; Abst 1577
79. Dunphy F., Boyd J., Dunleavy T.: Paclitaxel, carboplatin in head and neck cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 : (Suppl 19) 19 - 25
80. Laramore G., Scott C.B., Al-Sarraf H. et al.: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck. Report on Intergroup Stud 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 705
81. Head and Neck Contracts Program : Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 1987; 60: 301
82. Ervin T. J., Clark R.J., Weichselbaum R.R. et al.: Analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1987; 5:10
83. Weissberg J.B., Son Y.H., Papac R.J. et al.: Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:3
84. Sanchiz F., Milla A., Torner J. et al.: Single fraction per day versus two fraction per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1347-1350
85. Browman G. P., Cripps C., Hodson D. I. et al.: Placebo controlled randomized trial in infusional fluorouracil during standard radiotherapy on locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2648-2653
86. Al-Sarraf M., LeBlanc, Giri P.G. et al.: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317
87. Žák M., Drobník J.: *Strahlentherapie* 1971; 142, 112-115
88. Wendt T. G., Grabenhauer G. G., Rödel C. M. et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-1324
89. Brizel D.M., Albers M.A., Fisher S.R. et al.: Hyperfractionated irradiation with and without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *A Engl J Med* 1998; 338: 1798-1804
90. Bourhis J., Pignon J.P., Designe L. et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer: locoregional treatment vs same treatment + chemotherapy. *Proc ASCO* 1998; 17: 386a, Abst 1486
91. Rosenthal D.I.: Combined Modality Treatment for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *BMS Oncology Medical Services*, June 2000
92. Amrein P.C., Wang C.C., McIntyre J. et al.: Preliminary report of phase I trial of concurrent Taxol and BID radiotherapy in patients with advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1999; 18: 403a. Abst 1556
93. Marmiroli L., Ziccarelli P., Nardole L. et al.: Phase I dose-finding of infusional paclitaxel over three weeks and concomitant radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Proc ASCO* 1999; 18:408a. Abst 1577
94. Machtay M., Amiles V., Kligerman M.M.: A phase I trial of 96 hour paclitaxel infusion plus accelerated radiotherapy for unresectable head & neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44: 311-315
95. Tishler R.B., Bussted P.M., Norris C.M. Jr et al.: An initial experience 7-week continuous infusion paclitaxel with concurrent once-daily radiation therapy for locally advanced squamous carcinoma of head and neck: a phase I study. *Proc ASCO* 1999; 18: 397a. Abst 1534
96. Becker A., Buechele T., Sandner A. et al.: Reirradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck combined with simultaneous paclitaxel in a twice-a-week schedule (results of a phase I/II study). *Proc ASCO* 1998; 17: 402a. Abst 1551
97. Kroog G.S., Van Waes C., Thomas G. et al.: A pilot study of 120-hour paclitaxel with radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Proc ASCO* 1998; 17: 396a. Abst 1528
98. Doyle T., Devine P., Rosenthal D.I. et al.: A Phase I/II Trial of Accelerated Radiotherapy Plus Concurrent 96 Hour Paclitaxel Infusion for Unresectable Carcinoma of the Head and Neck. *Proc ASCO* 2000; Abst 1676
99. Wang R., Iganaj S., Cosmatos H. et al.: Pilot Trial of Concurrent Low-Dose Weekly Paclitaxel and Radiotherapy in Patients with Advanced Head and Neck Cancer. *Proc. ASCO* 2000, Abst 1685
100. Feher O., Martins S.J., Lima C.A. et al.: Pilot Trial of Concurrent Chemoradiotherapy with Paclitaxel and Conventional Fractionated Irradiation in Advanced Unresectable Squamous Cell Head and Neck Carcinoma. *Proc ASCO* 2000; Abst 16941J
101. Becker A., Bloching M., Klautke G. et al.: Twice a Week Paclitaxel and Two Course Cisplatin Simultaneous with Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy for Advanced Head and Neck Cancer. *Proc ASCO* 2000; Abst 1683
102. Amrein P.C., Wang C.C., McIntyre et al.: Preliminary report of a phase I trial of concurrent Taxol and BID radiotherapy in patients with advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1999; 18: Abst 1556
103. Haas M.L., Suntharalingam M., Conley B.A. et al.: Radiation therapy with concurrent weekly carboplatin and paclitaxel in advanced stage unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Ther Radiat Oncol* 1999; 45 (suppl): 149, Abst 9
104. Chougule P.B., Akhtar M.S., Akerley W. et al.: Chemoradiotherapy for advanced inoperable head and neck cancer: a phase II study. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 58-63

105. Tan W., Tin-U C., Zellars R. et al.: Phase I study of weekly paclitaxel in combination with daily cisplatin a radiation in locally advanced head and neck, locally advanced non-small cell lung carcinoma, and esophageal carcinoma. Proc ASCO 1999; 18: 409a, Abst 1582
106. Duffy K., Rosvold E., Horwitz E. et al.: Phase I trial of concurrent hyperfractionated radiotherapy and daily cisplatin/paclitaxel in patients with recurrent or locally advanced upper aerodigestive malignancy. Proc ASCO 1999; 18: 401a, Abst 1551
107. Bahri S., Agarwala S. S., Cano E. et al.: Phase II Study of Weekly Carboplatin and Paclitaxel Concurrent With Radiation Therapy in Patients With Locally Advanced Inoperable Carcinoma of the Head and Neck. Proc ASCO 2000; Abst 1667
108. Bouillet T., Morere J., Despreaux G. et al.: Concurrent Radiotherapy and Paclitaxel Twice a Week as a Radiosensitizer in Stage III-IV Head and Neck Carcinoma. Proc ASCO 2000; 1670
109. Becker A., Bloching M., Klautke G. et al.: Twice a Week Paclitaxel and Two Course Cisplatin Simultaneous With Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy for Advanced Head and Neck Carcinoma. Proc ASCO 2000; Abst 1683
110. Bhupalam L., Paris K. J., Flynn M. B. et al.: A Phase II Trial of Weekly Paclitaxel Carboplatin Chemotherapy With Concomitant Radiation in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer Followed by Either Three Cycles of Adjuvant Paclitaxel/Carboplatin or Surgery. Proc ASCO 2000; Abst 1688
111. Wanebo H.J., Chougule P., Ready N.: Preoperative Therapy with Reduced Dose Paclitaxel and Carboplatin and Radiation Achieves a Similar Complete Responses to a High Dose Regimen but with Reduced Toxicity. Proc ASCO 2000; Abst 1655
112. Benasso M., Merlano M., Corvo R. et al.: Alternating/concomitant gemcitabine (GEM), cisplatin (CDDP), and radiotherapy (RT) in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN). Proc ASCO 1998; 17: Abst 1552
113. Humerickhouse R., Haraf D., Brockstein B. et al.: Gemcitabine, 5-fluorouracil, and paclitaxel with concomitant radiotherapy in recurrent or advanced head and neck cancer. Cancer Investigation 2000; 18(suppl 1): 32-33
114. Adelstein D.J., Adams G. L., Li Y. et al.: A Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy versus RT + Concurrent Cisplatin versus Split-Course RT + Concurrent Cisplatin and 5-fluorouracil in Patients with Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer: An Intergroup Study. Proc ASCO 2000; Abst 1624 Wolden S.L., Pfister D.G.
115. Kraus D. H.: Improved Local Control and Survival with Concomitant Boost Radiation Therapy and Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. Proc ASCO 2000; Abst 1638
116. Chan A. T., Teo P. M., Ngan R. K. et al.: A Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemotherapy-Radiotherapy with Radiotherapy alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. Proc ASCO 2000; 1637
117. Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P. G. S. et al.: Improved five years survival with chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) phase III study: progress report. Annals of Oncol 2000; 11 (Suppl 4), 90
118. Norton L.: The Norton-Simon Hypothesis. In: Michael C. Perry, editor, in: The Chemotherapy Source Book. Williams and Wilkins, Baltimore, 1997; 43-62
119. Seidman A. D., Hudis C. A., Albanell J. et al.: Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 3353-3361
120. Vaishampayan U. N., Fontana J.A., Hussain M. et al.: An active regimen of weekly estramustin and paclitaxel in metastatic androgen independent prostate cancer. BMJ 2001; 322: 876-878
121. Machtay M., Aviles V. M., Rosenthal D. I. et al.: Preliminary toxicity report of a phase II trial of organ preservation multimodality therapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. Proc ASCO 1999; 18: 400a, Abst 1544
122. Ready J., Chougule P., Wanebo H. J. et al.: Induction chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by concurrent paclitaxel - carboplatin and radiotherapy in advanced head and neck cancer. Proc ASCO 2001; Abst 2556
123. Reid J., Asmar Khan: Concurrent carboplatin paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy in unresectable head and neck carcinoma. Proc ASCO 2001; Abst 2563
124. Gray J., Meluch A., Greco F. et al.: Induction paclitaxel/carboplatin/fluorouracil followed by concurrent radiotherapy and weekly paclitaxel/karboptatin for patients with locally advanced head and neck cancer. Proc ASCO 2001 Abst 900
125. Javier D., Carlos F.: Induction chemotherapy with paclitaxel cisplatin and fluorouracil followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. Proc ASCO 2001; Abst 2569

v ý z v a

Klinická výzva chirurgům, patologům a onkologům:

Nová možnost léčby gastrointestinálních stromálních nádorů (GIST) inhibitory c-kit tyrosin kinázy imatinib mesylátem (STI 571, Gleevec)

Vážení kolegové,

gastrointestinální stromální nádory (GIST, gastrointestinal stromal tumors) jsou poměrně novou, nedávno definovanou klinicko-patologickou jednotkou, skrytou dříve pod diagnózami leiomyomu, leiomyosarkomu a jiných mesenchymálních nádorů lokalizovaných v dutině břišní. Jsou relativně vzácné, v České republice lze očekávat nanejvýš dvě až tři desítky případů ročně. Nelze vyloučit, že některé případy nejsou ani správně rozpoznány a klasifikovány.

Chirurg se s nimi setkává jako s nádorovými ložisky narůstajícími na kterékoli úsek trávící trubice, často mnohočetně. Tyto nádory torpidně recidivují v oblasti primární resekce i mimo ni, opakovaně chirurgické výkony jsou frustrující, trvale neúčinné a celé terapeutické úsilí končí nezvratnou progresí nádoru masivně postihujícího celou dutinu břišní, případně s metastazováním do jater. Standardní chemoterapie a radioterapie jsou zcela neúčinné.

GIST je pokládán za uniformní monoklonální maligní expanzi. Podle nejnovějších poznatků je s ohledem vysokou homogenitou exprese **patogenetickým původcem GIST fúzní gen c-kit**. Produktem genu o-kit je **protein s tyrosin kinázovou aktivitou, který klasifikačně odpovídá antigenu CD117**. Aktivitu této tyrosin kinázy je již možno blokovat specifickým inhibitory.

Při podezření na GIST je třeba provést **vyšetření exprese c-kit na úrovni proteinu imunohistologickým průkazem antigenu CD117**. Diagnostické protilátky jsou komerčně dostupné, metoda průkazu pro patologii běžná. Positivita CD117 se udává u 95% případů GIST, dále lze v 60-70% prokázat marker prekursorových mesenchymálních buněk CD34, vimentin a aktin hladké svaloviny v 15-60%. Desmin a protein S-100 není u GIST přítomen.

V případě diagnózy GIST s pozitivitou exprese c-kit imunohistologickým průkazem CD117 se nyní nabízí **nová možnost cílené léčby specifickým inhibitory c-kit tyrosin kinázy imatinib mesylátem (STI571, Gleevec, firma Novartis)**, jimž bylo v dosud provedených klinických studiích dosaženo parciálních i kompletních remisí ve vysokém procentu léčených případů.

Preparát je u nás hrazen zdravotní pojišťovnou zatím jen pro použití u chronické myeloické leukemie, kde působí stejnou inhibiční c-kit tyrosin kinázy jako produktu fúzního genu bcr/abl. Léčba perorálně podávaným preparátem imatinib mesylátem v dávce 400mg dvakrát denně je velmi nákladná. Není však nijak zvlášť toxická.

Pro případy GIST se nabízí **možnost léčby imatinib mesylátem v národním studii hrazené firmou Novartis**. Přirozeně však musejí být dodržena pravidla protokolu studie s verifikací diagnózy, stanovením rozsahu onemocnění i bedlivým monitoringem efektu léčby a stavu nemocného.

Studii hrazenou firmou Novartis koordinuje Radioterapeuticko-onkologické oddělení prim. MUDr. Jany Prausové ve FN Motol v Praze, tel.: 224434701, e-mail: jana.prausova@fnmotol.cz, kam se lze obrátit pro bližší instrukce o protokolu studie.

Žádám Vás, aby jste věnovali pozornost této diagnóze a kvalitativně novému typu léčby, protože jde o onemocnění vzácné. Vaši nemocní s diagnózou GIST, bohužel dosavadními prostředky šanci na vyléčení nemají. Proto jim novou naději, která se nyní nabízí, nelze upírat. V případě potřeby Vám a Vaším pacientům nabízíme možnost došetření a převzetí nemocného do péče i náš specializovaný ústav.

Prof. MUDr. Jan Žaloudík, Csc. Doc. MUDr. Rostislav Vyzula, Csc.

Masarykův onkologický ústav a Univerzitní onkologické centrum v Brně, e-mail: zaloudik@mou.cz, vyzula@mou.cz, tel: 543131111.

ZÁPALOVÉ A PROTIZÁPALOVÉ CYTOKÍNY PRI ZHUBNÝCH HEMATOLOGICKÝCH OCHORENIACH

PROINFLAMMATORY AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES IN MALIGNANT HAEMATOLOGIC DISEASES

SAKALOVÁ A.¹, ŠKULTÉTYOVÁ D.³, BUCOVÁ M.⁴, HOLOMÁŇOVÁ D.¹, ŠKULTÉTY J.², LIPŠIC T.¹, POKORNÁ G.¹, MISTRÍK M.¹, ŠTERUŠKÁ M.¹, BOJTÁROVÁ E.¹, DESSER L.⁵, DEDÍK L.⁶

¹ KLINIKA HEMATOLÓGIE A TRANSFUZIOLÓGIE FN, SZU a LFUK BRATISLAVA

² I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FN BRATISLAVA

³ SLOVENSKÝ ÚSTAV SRDCOVÝCH A CIEVNYCH CHORÔB BRATISLAVA

⁴ ÚSTAV IMUNOLÓGIE LFUK BRATISLAVA

⁵ INŠTITÚT EXPERIMENTÁLNEJ ONKOLOGIE VIEDENĚ

⁶ SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA BRATISLAVA

Súhrn: *Východisko:* Cytokíny majú dôležitú úlohu v regulácii tvorby a funkcie buniek imunitného systému ale aj ostatných buniek nášho tela. Významnou mierou sa podieľajú na zabezpečení rovnováhy vnútorného prostredia. Ukazuje sa, že hladina cytokínov sa za rôznych patologických okolností mení. *Typ štúdie a súbor:* Cieľom našej práce bolo zistiť vzťah medzi hodnotami koncentrácie nami stanovovaných cytokínov a ďalších ukazovateľov aktivity choroby, odpoveďou na liečbu a rizikom rozvoja komplikácií. Vyšetřili sme 265 pacientov s diagnózou mnohohočetný myelóm (MM), 81 pacientov s pravou polycytémiou (PV), 23 s primárnou osteomyelofibrózou a 45 pacientov s leukémiou (AML, ALL, CML). *Metódy a výsledky:* V sérach pacientov sme stanovovali koncentráciu cytokínov: TNF, solubilných TNF receptorov p55 a p75, IL-6, TgF- β_1 a porovnávali s hladinou CRP a β_2 -mikroglobulínu (β_2m). Pacienti s MM mali v II. a III. štádiu choroby významne zvýšené hladiny TNF, receptorov p55, p75 a β_2m . Medzi koncentraciami TNF a β_2m v sérach pacientov a štádiom pokročilosti procesu sa pozorovala lineárna závislosť. Po liečbe a dosiahnutí remisie hladiny uvedených cytokínov významne poklesli v III. štádiu. Signifikantný vzostup hladín CRP, IL-6 a TgF- β_1 koreloval síce s aktivitou choroby ale nezistili sme súvislosť týchto parametrov so štádiom procesu. Vysoká hladina CRP (> 10,000 ng/ml) odrážala oseálne, kardiogénne, renálne a infekčné komplikácie. Pacienti s PV a OMF mali pred liečbou zvýšené hladiny TNF, TgF- β_1 , IL-6, CRP a β_2m avšak po liečbe v remisii nastal signifikantný pokles uvedených hodnôt. Vzostup vyšetrovaných parametrov u pacientov s leukémiou v potransplantačnom období môže upozorniť na prebiehajúcu GvH reakciu alebo infekciu. *Závery:* Monitorovanie zápalových a protizápalových cytokínov môže prispieť pre prognostické a terapeutické kontrolovanie hematologických malignít.

Kľúčové slová: Faktor nekrotizujúci nádory (TNF), IL-6, faktor transformujúci rast buniek (TgF- β_1), TNF receptory, hematologické malignity

Summary: *Backgrounds:* Cytokines play an important role in regulation of production and the functions of immune systems and other cells as well. They also regulate the immune system balance. In pathological conditions the cytokine levels change. *Design and subjects:* The aim of our study was to investigate the relations among cytokine concentrations and other disease activity markers in several malignant hematological diseases. The cytokine levels were studied during treatment response and exploited for risk assessment of disease complications. Patients: 265 multiple myelomas (MM), 81 polycythemia vera (PV), 23 primary osteomyelofibrosis (OMF) and 45 leukemias (AML, ALL, CML). *Methods and results:* The following cytokine concentrations were followed in patients sera: TNF, soluble TNF receptors, p55 and p75, IL-6 and TgF- β_1 and compared also with CRP and β_2 -microglobulin (β_2m) levels. In MM patients stage II and III significant increase of TNF, TNF soluble receptors and β_2m was observed. A linear correlation between TNF receptors, β_2m concentrations and the tumorous mass was observed as well. After treatment and remission achievement cytokine levels in stage III significantly decreased. A significant increase of IL-6, CRP and TgF- β_1 also correlated with disease activity. No correlations of these parameters with the tumorous mass were found. An increased CRP level (above 10 000 ng/ml) reflected osseous, cardiogenic, renal or infectious complications. Untreated PV and OMF patients manifested increased TgF- β_1 , IL-6 and CRP levels, which in remission significantly dropped. Increase of these parameters in posttransplant period leukemia patients reflected GvH (graft versus host) reaction or infection. *Conclusions:* Monitoring of proinflammatory and antiinflammatory cytokines can be helpful for prognostic and therapeutic controls of malignant haematologic diseases.

Key words: Tumor necrosis factor (TNF), IL-6, Transforming growth factor (TgF- β_1), TNF receptors, hematologic malignancies

Úvod

Tvorba a vyzrievanie hematopoetických buniek je zložitý proces, ktorý vyžaduje vzájomnú interakciu stromových, endotelových a mezenchymových buniek. Do interakcií sa zapájajú veľké množstvo cytokínov a adhezívnych molekúl. Kostná dreň predstavuje „mikroprostredie“ pre normálnu hematopézu, v ktorom nezrelé bunky dozrievajú adhérenciou na kostné trávce (3,20).

Cytokíny sú proteíny alebo glykoproteíny s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktoré svoju biologickú aktivitu uplatňujú prostredníctvom väzby na špecifický receptor (ligand). Afinita väzby medzi cytokínmi a ich receptormi je veľmi vysoká, vďaka čomu už nanogramové množstvá cytokínov postačujú na navodenie biologického efektu (2). Cytokíny sú produkované nielen bunkami imunitného systému ale aj bunkami iných tkanív a orgánov. Napríklad interleukín-6 (IL-6) môžu produkovať takmer

všetky bunky nášho organizmu. Právom sa tak považuje za určitú SOS molekulu – poplachový cytokín, na ktorý musí organizmus v prípade nutnosti reagovať (13). Ďalšou dôležitou vlastnosťou cytokínov je ich pleiotropné pôsobenie, čo znamená, že jeden cytokín ovplyvňuje aktivitu viacerých typov buniek, pričom v rôznych typoch buniek vyvolá odlišnú reakciu, čo súvisí s funkčnou špecializáciou buniek (1). Takýmto spôsobom napr. IL-6 navodí v pečeni tvorbu proteínov akútnej fázy (APP), najmä C-reaktívneho proteínu (CRP), kým v makrofágoch a v lymfocytoch po ich aktivácii vedie k tvorbe celej palety cytokínov. Vylúčené cytokíny sa vo svojej aktivite vzájomne ovplyvňujú a to buď synergicky, inhibične alebo antagonisticky, z čoho vyplýva, že aktuálny účinok cytokínov je daný celým komplexom súčasne vylúčených a vzájomne sa kontaktujúcich molekúl tvoriacich tzv. „cytokínovú sieť“ – akýsi dorozumievací jazyk medzi bunkami (2). Ďalšou mimoriadne dôležitou vlastnosťou cytokínov je rozdiel medzi ich lokálnym a celkovým pôsobením. Kým pri lokálnom pôsobení sa prejavuje predovšetkým ich pozitívny protizápalový efekt, pri celkovom pôsobení v miernom zvýšených koncentráciách cytokínov alebo ich dlhotrvajúcej produkcii môžu viesť k rozvoju rôznych patologických stavov (zápal, šok, trombóza) (5).

Tvorba a aktivita cytokínov je starostlivo kontrolovaná jednak samotnými cytokínmi navzájom (prozápalové – protizápalové, imunosupresívne), prostredníctvom cytokínových antagonistov, prostredníctvom ich solubilných receptorov (TNF – TNF receptory) ako aj prostredníctvom proteínov akútnej zápalovej fázy, ktorých tvorba je vlastne prejavom snahy organizmu zvládnuť patologický proces na systémovej úrovni (1,2,5,6,7).

Sledovanie cytokínov a proteínov akútnej fázy sme práve z týchto dôvodov vybrali pre výskum prognostických faktorov pri maliných hematologických procesoch.

Metódy

V sérach pacientov s hematologickými malignitami sme vyšetrovali koncentráciu TNF (faktor nekrotizujúci nádory) a jeho solubilných receptorov (p55, p75), IL-6, (interleukín-6), CRP (C reaktívny proteín) a TGF- β_1 (faktor transformujúci rast). Séra pacientov odobraté v rôznych štádiách ochorenia boli uchovávané pri teplote -20 sC. Cytokíny, ich receptory ako aj hladinu CRP sme vyšetrovali imunochemicky metódami immunoassay (pre TNF, IL-6, TGF- β_1 súpravy Biomedica, Rakúsko, Quantikine, USA) Pre dôkaz p55, p75 a β_2 m sme použili ELISA testy (Immunotech, Francija).

Pacientom sme odobrali krv jednak pred liečbou a v intervaloch dvoch až troch mesiacov po liečbe. V prípade transplantovaných pacientov sa krv odoberala v dobe remisie – pred a po transplantácii krvotvorných buniek (TKB) v intervaloch 1-6 mesiacov. Hladiny cytokínov sa porovnávali s koncentráciou CRP a β_2 m.

Pacienti

Pre výskum boli vybrané nasledovné skupiny: 265 chorých s diagnózou mnohopočetný myelóm (MM), 81 pacientov s pra-

vou polycytémiou (PV), 23 pacientov s primárnou osteomyelofibrózou (OMF) a 45 pacientov s leukémiami – akútna myeloblastová leukémia (AML), akútna lymfoblastová leukémia (ALL) a chronická myelocytová leukémia (CML). Kontrolnú skupinu tvorilo 47 zdravých dobrovoľníkov.

V skupine pacientov s MM bolo 30 chorých v I. štádiu choroby, 145 v II. štádiu a 90 chorých v III. štádiu pokročilosti (Durie, Salmon) (tab.1). Skupina 99 pacientov s MM dostávala chemoterapiu MOCCA v dvoj až trojmesačných prestávkach (metylprednizolón, vinkristín, cyklofosfamid, CCNU a alkeran (CH) až po dosiahnutie remisie. Druhá skupina 166 pacientov s MM dostávala okrem chemoterapie imunomodulačne pôsobiace proteolytické enzýmy – zmes trypsinu, chymotrypsínu a papaínu (Wobe Mugas, MUCOS Pharma, SRN). Pacienti s PV boli liečení buď hydroxyureou (Litalir) alebo kombináciou hydroxyurey a uvedeného enzýmového preparátu. Pacienti s leukémiou (CML – 21 pacientov, AML – 13 pacientov, ALL – 11 pacientov) boli liečení podľa štandard-

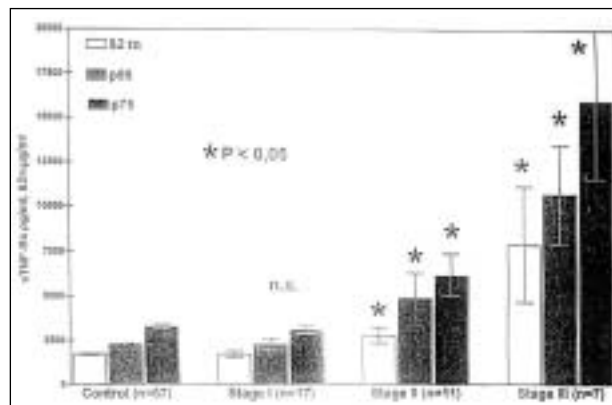
Tab. 1. Charakteristika a liečba 265 chorých liečených na pracovisku pre mnohopočetný myelóm.

	Chemoterapia* n (%)	Chemoterapia + proteolytické enzýmy** n (%)
Počet pacientov	99 (37,4)	166 (62,6)
vek (roky) priemerne (SD)	66,1	62,4
Štádium (Durie, Salmon)		
I.	11 (11,1)	19 (11,4)
II.	52 (52,5)	93 (56,1)
III.	36 (36,4)	54 (32,5)

* Chemoterapia – (MOCCA, VBMCP – kombinácia metylprednizolónu (M), vinkristínu (O), cyklofosfamidu (C), nitrosurea (C,B), melfalan (A, M)

** CH+WM – tá istá chemoterapia v kombinácii s proteolytickými enzýmami (Wobe Mugas = papaín, trypsin, chymotrypsín) (Germany)

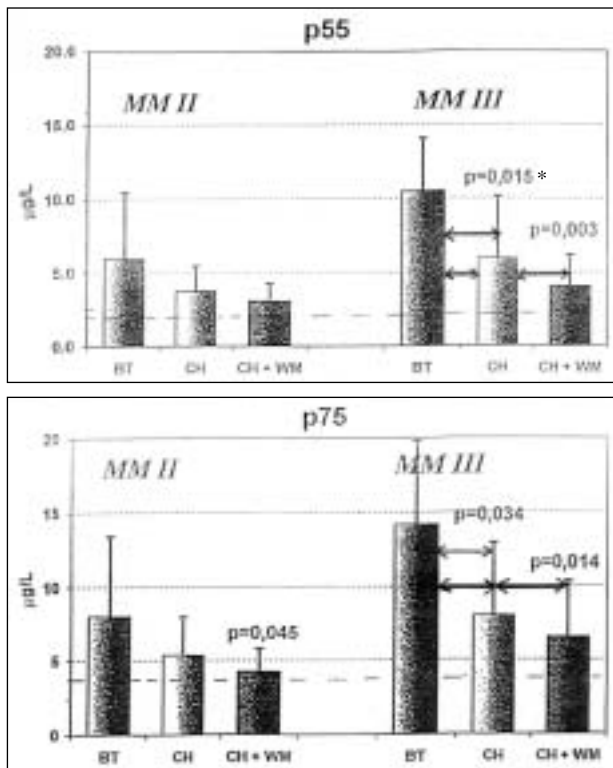
Obr. 1: Porovnávanie aktivít solubilných receptorov TNF p55 a p75 s β_2 -mikroglobulínom.



Tab. 2. Hladiny vyšetovaných ukazovateľov v sérach s mnohopočetným myelómom.

Vyšetované ukazovatele	Ref. hodnoty	Štádium I. bez liečby		Štádium II.			Štádium III.			
		pred liečbou	< p	po liečbe	< p	po liečbe	< p	po liečbe	< p	
TNF (pg/ml)	12±21	59±89	66,1±6	0,05	11,2±5,5	0,05	55,3±5,2	0,05	5,6±1,0	0,05
p 55 (pg/ml)	2,242±800	2,293±317	4,931±1,487	0,01	3,833±3,430	n.s.	10,780±2,761	0,01	4,716±8,140	0,015
p 75 (pg/ml)	3,288±1,220	3,127±218	6,272±1,217	n.s.	5,161±3,890	0,045	14,970±4,372	0,01	6,052±1,151	0,034
IL-6 (pg/ml)	15,0±3,5	15,9±2,1	23,0±1,4	n.s.	16,1±4,0	n.s.	18,9±1,2	n.s.	18,1±1,8	n.s.
CRP (ng/ml)	2,000±2,500	2,320±2,500	6,401±3,200	0,05	3,664±2,400	0,05	6,428±4,400	0,001	3,385±2,500	0,001
β_2 m (ng/ml)	1,734±410	1,750±170	2,850±436	0,05	2,690±1,700	0,05	8,000±3,210	0,001	5,197±1,337	0,001
TGF- β_1 (latent – ng/ml)	31,699±12,695	32,300±10,000	51,775±12,600	0,05	54,161±1,830	n.s.	47,691±2,560	n.s.	40,684±9,100	n.s.

Obr. 2: Pokles TNF receptorov po liečbe mnohopočetného myelómu v III. štádiu (staging podľa Durieho a Salmona, 1975).



* t-test two tail, BT – before therapy

ných protokolov. Vyšetrenia sa vykonávali v dobe remisie (pred transplantáciou krvotvorných buniek z drene alebo z periférnej krvi) a počas 1-6 mesiacov po transplantácii.

Výsledky boli štatisticky spracované: Man – Whitneyov U test pre výpočet mediánov a smerodajných odchýliek. Kruskal – Wallisov a Willcoxonov test bol použitý pre výpočet významnosti (15).

Štúdia bola vykonávaná so súhlasom etickej komisie.

Výsledky

V súbore chorých na MM v I. štádiu sme zistili oproti kontrolnej skupine nasledovné hodnoty: TNF = 59,0 ± 89 pg/ml, solubilní receptory pre TNF p55 = 2,293 ± 317 pg/ml, p75 = 3,127 ± 218 pg/ml, IL-6 = 15,9 ± 2,1 pg/ml, CRP = 2,320 ± 2,500 ng/ml, β₂m = 1,750 ± 170 ng/ml, TGF-β₁ = 32,300 ± 10 000 ng/ml.

Zistené hodnoty s výnimkou TNF v tomto štádiu sa nelíšili významne od referenčných hodnôt (TNF = 12 ± 21 pg/ml, p55 = 2,242 ± 800 pg/ml, p75 = 3,288 ± 1,220 pg/ml, IL-6 = 15,0 ± 3,5 pg/ml, CRP 2,000 ± 2,500 ng/ml, β₂m = 1,734 ± 410 ng/ml, TGFβ₁ = 31,699 ± 12,695 ng/ml) (tab.2).

Chorí v I. štádiu neboli liečení. Medzi receptormi p55, p75, β₂m a štádiami MM bola lineárna korelácia (obr.1).

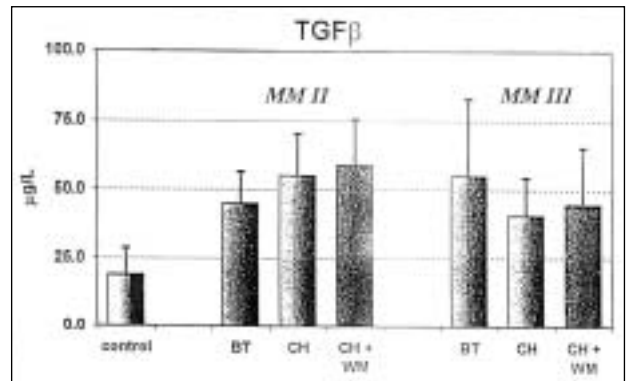
V II. štádiu pred liečbou boli mediány hodnôt oproti referenčným hodnotám zvýšené pre TNF = 66,1 ± 6 pg/ml, p55 = 4,931 ± 1,487 pg/ml, CRP 6,401 ± 3,200 ng/ml, pre β₂m = 2,850 ± 436 ng/ml, pre TGF β₁ = 51,775 ± 12,600 ng/ml. Po chemoterapii, resp. po chemo + enzymoterapii nastal nevýznamný pokles receptorov p55, IL-6, TGF β₁ ale bol významný pokles TNF, p75, CRP a β₂m.

V III. štádiu MM boli hodnoty v porovnaní s referenčnými hodnotami významne zvýšené už pred liečbou (tab.2): TNF = 55,3 ± 5,2 pg/ml, p55 = 10,780 ± 2,761 pg/ml, p75 = 14,970 ± 4,372 pg/ml, β₂m = 8,000 ± 3,210 ng/ml, CRP = 6,428 ± 4,400 ng/ml. Hladiny IL-6 = 18,9 ± 1,2 pg/ml a TGF β₁ = 47,691 ± 2,560 ng/ml neukázali významnosť.

Tab. 3. Hodnoty cytokínov v období klinickej progresie a remisie pri pravej polycytémii.

Cytokíny	Kontroly	Pred liečbou	Po liečbe	Významnosť (po liečbe) < p
TNF α (pg/ml)	12 ± 21,0	53,0 ± 39,4	21,2 ± 23,0	0,05
p55 (pg/ml)	2,242 ± 800	6,387 ± 3,556	4,287 ± 1,889	0,05
p75 (pg/ml)	3,288 ± 1,200	8,787 ± 4,974	5,351 ± 1,795	0,01
IL-6 (pg/ml)	15,0 ± 3,5	31,0 ± 26,0	16,5 ± 9,9	0,05
CRP (ng/ml)	2,000 ± 2,500	6,690 ± 7,450	1,772 ± 1,443	0,01
β ₂ m (ng/ml)	1,734 ± 410	7,225 ± 4,450	4,013 ± 1,886	0,05
TGFβ ₁ (ng/ml)	31,699 ± 12,695	85,100 ± 14,000	50,000 ± 10,000	0,01

Obr. 3: Aktivita TGF-β₁ po liečbe mnohopočetného myelómu.



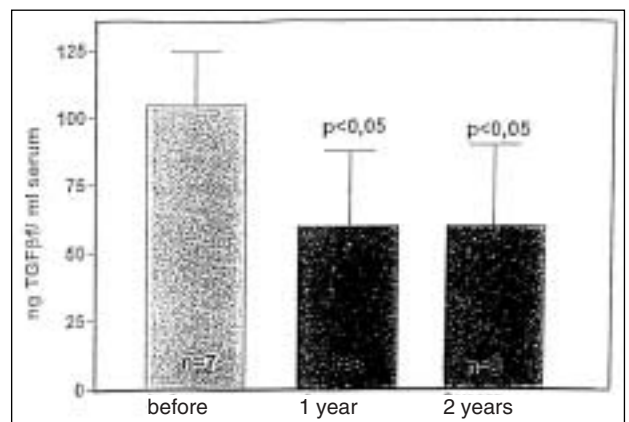
BT – before therapy

Tab. 4. Hladiny vyšetovaných ukazovateľov v sérach leukemických pacientov v období pred a po transplantácii hemopoetických buniek.

Ukazovateľ:	Ref. hodnoty	Autotransplantácia (ALL, AML)		Alotransplantácia (CML)	
		pred 1-3 mes.	po 1-3 mes.	pred 1-3 mes.	po 1-3 mes.
TNFα pg/ml	0,5-1,0*	0,5 (0-1,0)	0,5 (0,1-5,0)	0,7 (0,1-8,0)	0,8 (0,5-4,5)
IL-6 pg/ml	0,5-1,0*	3,3 (1,2-10,1)	6,8 (3,3-12,0)	27,7 (3,3-29,0)	15,5 (4,5-20,0)
CRP ng/ml	2000 (1500-4500)	2100 (1091-2774)	6700 (1994-8900)	1800 (1400-5300)	2800 (1200-10000)

* iné referenčné hodnoty pre TNF a IL-6 od výrobcu setov

Obr. 4: Pokles TGF-β₁ pri primárnej osteomyelofibróze počas 1-2 ročného pozorovania.



Po liečbe nastalo významné zníženie aktivít TNF, receptorov p55, p75, CRP a β₂m (tab.2), (obr.2).

Na rozdiel od koncentrácie TNF IL-6 a TGF-β₁ v sére nekorelovali s tumoróznou masou a štádiom choroby ale s cytologickou diferencovanosťou a proliferáčnou aktivitou maligného pro-

cesu (v dreni bol zistený zvýšený počet lymfoplazmocytov a plazmoblastov).

Zaujímavé bolo sledovanie dynamiky CRP. Vysoké koncentrácie CRP v sérach asi u 30% pacientov pretrvávali aj po poklese paraproteínu v sére a plazmocytózy v kostnej dreni. Vysoké hladiny CRP boli dôvodom kontrolného prešetrenia týchto chorých. Zistili sme u nich kostné, kardiologické, renálne, resp. infekčné komplikácie.

TGF- β_1 javil po liečbe u pacientov v III. štádiu MM síce nevýznamný pokles (obr.3), ale bez korelácie s aktivitou TNF a β_2m .

Pacienti s PV mali pred liečbou zvýšené hladiny IL-6, CRP a TGF- β_1 , pričom najvýraznejší vzostup zaznamenal TGF- β_1 . Po liečbe nastal významný pokles sledovaných parametrov (tab. 3).

Pokles TGF- β_1 po liečbe Litalirom sa pozoroval u chorých s OMF aj po 1-2 rokoch liečby (obr.4).

U pacientov s leukémiami (AML, ALL), nastal v období po transplantácii mierny vzostup hladín IL-6 a CRP, hodnoty TNF sa nezmenili. V skupine CML po alotransplantácii pokles IL-6 môže súvisieť s remisiou základného procesu ale hodnoty stanovovaných parametrov v období pred a po transplantácii neboli štatisticky významné (tab.4).

Diskusia

Mnohopočetný myelóm (MM) a ne Hodgkinov lymfóm predstavujú v súčasnosti najčastejšie hemoblastózy s chronickým priebehom avšak možnosťou predĺženia prežívania aj kvality života chorých nad 10 rokov u približne jednej tretiny pacientov v prípade, že sa diagnostikujú vo včasnom štádiu a zabezpečí sa ich komplexná liečba. Práve z tohoto hľadiska je potrebné mať k dispozícii okrem cytologických metód aj moderné imunologické metódy, umožňujúce na jednej strane presnú diagnózu (imunofenotypizácia membránových znakov, imunochemické vyšetrenie bielkovín, nádorové markery) a na druhej strane aj imunologické monitorovanie aktivity procesu v rôznych fázach choroby (14,15).

V našich práci sme sa preto zamerali na zisťovanie hladín vybraných cytokínov, ktoré majú význam v regulácii zápalových a imunitných reakcií pri zhubných ochoreniach krvotvorby. V nami vyšetrovanej skupine chorých s MM sme zistili zvýšené sérové hladiny TNF a solubilných receptorov p55 a p75. Ich zvýšené koncentrácie vykazovali lineárnu závislosť s nádorovou masou (5).

Pokles koncentrácií uvedených receptorov v období remisie je preto možné hodnotiť ako priaznivý prognostický znak (9). Podobne sme zistili pred liečbou v súvislosti so zvýšenou proliferačnou aktivitou nádoru aj zvýšené koncentrácie β_2m v sére s následným poklesom hodnôt po liečbe (3).

Sledovania hladín IL-6 a CRP v sére pacientov dopĺňajú naše informácie predovšetkým o stupni nezrelosti bunkového klónu a jeho zápalovej, resp. osteolytickej aktivite. Morfológiky je síce možné rozpoznať nezrelý bunkový klón ale touto metódou nezískame informácie o funkčnej aktivite buniek. Na význam prognostického sledovania hladín IL-6 v sére sú protichodné názory vyplývajúce do určitej miery z rozdielnych výsledkov, ktoré by mohli súvisieť s použitím odlišných metód pri jeho stanovovaní (12,18).

Dôležitým faktom je, že IL-6 má význam pre diferenciaciu nezrelých buniek v kostnej dreni (najviac ho tvoria stromové

bunky) a pre aktiváciu tvorby CRP a ďalších proteínov akútnej fázy v hepatocytoch. Protichodné zistenia rôznych autorov týkajúce sa hodnôt IL-6 by mohli súvisieť aj so skutočnosťou, že IL-6 okrem svojej známej prozápalovej aktivity môže mať imunopresívnu aktivitu (13,14).

Z našich výsledkov ako aj z literárnych údajov vyplýva, že v prípade zvýšených sérových koncentrácií IL-6 a CRP pri súčasne fyziologických hladinách β_2m a TNF, je potrebné hľadať príčinu ich zvýšenia, či už v progresii kostných lézií alebo v pridruženej infekcii (10,17,18,19,20).

Kolísiatie TGF- β_1 ukazuje na imunodeficientný stav organizmu po chemoterapii alebo na metastatické šírenie procesu. TGF- β_1 je významným cytokínom z hľadiska jeho protizápalového (pokles NK buniek), fibrotizačného, avšak nepriaznivého účinku na metabolizmus kostí (degradácia kolagénu). Z troch izoforiem najmä zložka β_1 sa zúčastňuje na patologickej remodelácii kostí, na neovaskularizácii a metastázovaní.

Pravá polycytémia ako chronické myeloproliferatívne ochorenie so stúpajúcim trendom výskytu je z hľadiska imunologickej situácie zaujímavá tým, že leukocytóza a trombocytóza by sa síce mohli podieľať na zvýšených koncentráciách cytokínov v sére, avšak najväčší podiel na ich zvýšenej tvorbe majú sekundárne zápalové najmä trombotické komplikácie. Podobná situácia je aj pri primárnej osteomyelofibróze. Výrazne zvýšené hladiny β_2m a CRP pri chronickom procese sú nielen odrazom vysokého obratu proliferácie v kostnej dreni ale aj ukazovateľom aktivity zápalových reakcií, niekedy latentných z klinického hľadiska. Orálna liečba proteolytickými enzýmami (Phlogenzym) vedie ku významnému poklesu produkcie TGF- β_1 a jeho zrýchlenej eliminácii väzbou na α_2 -makroglobulín, čo potvrdzujú aj naše výsledky. Tým je možné vysvetliť priaznivý podporný účinok systémovej enzýmovej terapie pri liečbe pri PV, OMF (2,8).

Nedostatočná cytokínová odpoveď u autotransplantovaných pacientov s AML, ALL by sa dala vysvetliť funkčnou neschopnosťou všetkých buniek hematopoézy. V skupine CML po alotransplantácii naopak pokles IL-6 v období 1-3 mesiacov po transplantácii by mohol súvisieť s nástupom hematologickej remisie. Zvýšené hodnoty CRP môžu súvisieť s GVH (reakciou štepu proti hostiteľovi) alebo infekčnou komplikáciou. Pretože rozdiely neboli štatisticky významné, je potrebné ich overenie na väčšom súbore.

Napriek nízkym hladinám cytokínov bolo možné u štyroch pacientov s akútnou leukémiou v neutropenickej fáze uskutočniť urgentný operačný výkon (apendektómia, hemikolektómia) v podmienkach intenzívnej podpornej liečby (transfúzie, trombocytové koncentráty, rastové faktory, antibiotiká). Záverom sa domnievame, že naše súčasné diagnostické algoritmy by sa mali doplniť imunoanalýzami cytokínov a ďalších parametrov imunity v širšom rozsahu ako dotiaľ. Pri nejasnom zvýšení ich hodnôt nutia klinika hľadať príčinu v komplikáciách, ktoré môžu byť niekedy latentné alebo fatálne aj pri známkach hematologickej remisie (infekčné, skeletové, vaskulárne, event. orgánová amyloidóza).

Podobne ako sa imunofenotypizácia a dôkaz iných nádorových markerov stali súčasťou včasnej onkologickej diagnostiky, zavedením monitorovania hladín cytokínov, by sa doplnili a prehĺbili naše diagnostické aj prognostické možnosti.

Literatúra

1. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S.: Cellular and molecular immunology. 3rd edition, Ed.: W.B. Sanders Company, 1997, s.494.
2. Goldsby, R.A., Kindt, T.J., Osborne, B.A.: Kuby immunology, 4th edition, Ed.: W.M. Freeman and Company, 2000, s.670.
3. Bačovský, J., Ščudla, V.: Cytokinová síť u mnohotného myelomu. Vnitřní lék. 1994, 40, č.8, s. 517-520.

4. Blobel, G.C., Schiemann, W.P., Lodish, H.F.: Role of transforming growth factor in human disease. N.Engl.J.Med. 342, 2000, s.274-279.
5. Bucová, M.: Chemokíny, rast nádorov a angiogénéza. Bratisl. Lek Listy, 102, 2001, s. 22-27.
6. Bucová, M.: Úloha cytokínov v rozvoji lokálneho a systémového zápalu a septického šoku. Vnitřní lék 48, 2002, č.7 (v tlačí).
7. Delves, P.J., Roitt, I.M.: Encyclopedia of immunology. Second edition.

- Academic Press. Harcourt Brace @ Company Publishers. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto., 1998, s.1869-2516.
8. Desser, L., Holomáňová, D., Závadová, E., Sakalová, A., Mohr, T.: Oral therapy with proteolytic enzymes decreases TGF- β levels in human blood. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 47, 2001, s. 10-16.
 9. Desser, L., Sakalová, A., Závadová, E., Holomáňová, D., Mohr, T.: Concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors, β 2-microglobulin, IL-6 and TNF in serum of multiple myeloma patients after chemotherapy and after combined enzyme – chemotherapy. *Int. J. Immunotherapy XIII*, 1997, 3/4, s. 121-130.
 10. Gebauer, F., Michael, B., Stauder, G., Ransberger, K., Kunze, R.: Proteolytic enzymes modulate the adhesion molecule CD44 on malignant cells in vitro. *Int.J.Immunother* 13, 1997, s. 111-121.
 11. Kushner, I.: C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleveland Clinic Journal*, 68, 2001, s. 535-537.
 12. Montes-Borinaga, A.: Interleukin-6 is a cofactor for the growth of myeloid cells from human bone marrow aspirates but does not affect the clonogenicity of myeloma cells in vitro. *Brit.J.Haematol*, 76, 1990, s. 476-483.
 13. Tilg, H., Dinarello, A.C.H., Mier, J.V.: IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today*, 18, 1997, s. 428-432.
 14. Sakalová, A., Vaňásek, J., Bláha, M., Tichý, M., Zadák, Z.: Multiple myeloma and paraproteinemias. *SAP Bratislava*, 1995, s.173.
 15. Sakalová, A., Bock, P.R., Dedík, L., Hanisch, J., Schiess, W., Gažová, S., Chabroňová, I., Holomáňová, D., Mistrík, M., Hrubíško, M.: Retrospective cohort study of an additive therapy with oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 47, Suppl., s. 38-44.
 16. Sakalová, A., Desser, L., Bucová, M., Stauder, G., Ransberger, K.: Recent immunological approaches and therapy of multiple myeloma. *J of Health Management and Public Health*, 3, 1998, s. 47-53.
 17. Zhang, X.G., Klein, B., Bataille, R.: Interleukin 6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood*, 74, 1989, s. 11-13.
 18. Ščudla, V., Kubalová, D., Bačovský, J., Lukeš, J., Vavrdová, V.: Príspevek k vyšetreniu solubilného receptoru interleukínu- 6 v séru u mnohopočetného myelomu. *Čas. Lek. Čes.*, 135, 1996, s. 719-722.
 19. Ščudla, V., Budíková, M., Bačovský, J., Ordeltová, M., Opíchalová, D.: Vztah hladin solubilních cytoadhezivních molekul VCAM-1 a ICAM-1 k vybraným ukazatelům mnohočetného myelomu. *Vnitř. Lék.* 45, 1999, s. 583-590.
 20. Sakalová, A., Chabroňová, I., Gažová, S., Škultétyová, D., Škultéty, J., Mistrík, M., Hrubíško, M.: Kostné zmeny pri mnohočetnom myelóme - súčasne etiopatogenetické, diagnostické a liečebné aspekty. *Vnitř. Lék.* 48, 2002, s.642-648.

knihy

CONTROVERSIES IN URO-ONCOLOGY

Wiegel, T., Heicappell, R., Miller, K., Hinkelsbein (Eds.)
S. Karger, Basel – New York 2002
204 str., 32 obr., ISBN 3-8055-7217-4. Cena EUR 133,-

Monografie vznikla z prednášiek prezentovaných v r. 2000 v univerzitní nemocnici B. Franklina (Freie Universität Berlin) na pátém mezinárodním sympoziu o speciálních aspektech radioterapie. Monografie obsahuje tři skupiny prací věnovaných karcinomu prostaty, močového měchýře a brachyterapii v uro-onkologii.

V terapii ca prostaty a močového měchýře bylo dosaženo v posledních letech velkého pokroku. Značně se zlepšily chirurgické techniky a také nové formy radioterapie, chemoterapie a hormonální léčby. Péče o pacienty s urologickým karcinomem se zdokonalila, uplatňuje se výrazně interdisciplinární přístup. Dřívější kontroverze přebírají spíše trend sblížení a shody, určité rozpory však existují v názorech na eskalaci ozařovacích dávek. V části knihy o problematice ca prostaty se pojednává o chirurgické léčbě a formuluje se postulát, že operační mají být léčeni pacienti s klinickým stadiem T1 – T2. Pooperační kontroly však ukazují, že byli operováni pacienti stadia T3/4 až v 25 % případů, zvláště v SRN. U takto ošetřených nemocných byla zaznamenána recidivující malignita za 3 – 5 let v 15 – 60 % případů.

Lepší způsoby plánování ozařovací léčby a novější techniky podstatně zlepšují klinické výsledky radioterapie karcinomu prostaty. Léčba je spojena s určitými riziky – radiačním poškozením močového měchýře, cystitidou a inkontinencí. Svou roli hraje pátrání po metastaticky změněných uzlinách v oblasti pánve. Lze předpokládat, že v takovém případě jsou vytvořeny i okultní distanční metastázy. Lymfadenektomií je třeba provést otevřenou cestou nebo laparoskopicky před radikální prostatektomií.

Podrobně je diskutován význam hormonální léčby u pokročilého ca prostaty. Chemoterapie je důležitou pomůckou, je však vázána na pokročilou chorobu zvláště ve fázi hormonálně refrakterní; cílem je paliativní, nikoliv kurativní účinek. Pojednává se o supresi neoadjuvantního androgenu v kombinaci se zevní radioterapií. V kapitole o rozboru kvality života po radikální prostatektomii se konstatuje, že přes zlepšenou operační techniku dochází u operovaných k inkontinenci a poruše sexuálních funkcí. V části věnované karcinomu močového měchýře jsou shrnuty výsledky radikální cystektomie močového měchýře při různém rozsahu tumoru, dále pak možnosti ozařování, chemoterapie a transuretrální operace zachovávající orgán.

Čtvrtá část monografie je vyhrazena diskusi o brachyterapii řízené ultrazvukem, která získává v poslední době na popularitě jako doplňková léčba u pacientů s časným karcinomem. Značně přibývá implantátů, zvláště paladiových. Výhodou je, že lze nemocné ošetřovat ambulantně. Pracovává se také intersticiální hypertermie v kombinaci s radioterapií. Jsou hlášeny velmi dobré výsledky z různých center získané na

velkých skupinách pacientů, definitivní závěry zatím nejsou známy. Jedná se o zajímavou publikaci přinášející aktuální poznatky, které budou cenné pro urology a onkology společně pečující o nemocné s maligním poškozením prostaty a močového měchýře. Nakladatelství vydává knihu v řadě *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Adresa pro objednání: A. Karger AG, P. O. Box, CH-4009 Basel, Switzerland.
V. R., V. H.

OXFORD HANDBOOK OF ONCOLOGY

Cassidy, J., Bissett, D., Spence, R. A. J.
Oxford University Press, Oxford 2002
716 str., 41 obr., 21 tab., ISBN 0-19-263035-0, cena GBP 19,95

Britští autoři za spolupráce dalších 140 příspěvovatelů z 12 zemí, převážně z Velké Británie, sestavili příručku kapesního formátu o onkologické problematice, která má být praktickým průvodcem při stanovení diagnózy, výzkumné práci a ošetřování nemocných s malignitami. Látka je rozdělena do šesti částí s 41 kapitolami a dvěma dodatky.

První část se šesti kapitolami představující obecné základy se zabývá multidisciplinárním přístupem k problematice karcinomu, jeho epidemiologií, histologií, patologií, etiologií a stážením. Druhá část s pěti kapitolami je věnována principům léčby, chirurgické onkologii, základům radiační onkologie, chemoterapii, hormonální léčbě a imunoterapii. Třetí část se čtyřmi kapitolami je vyhrazena principům prevence a péče o nemocné, screeningu, klinickým pokusům, principům paliativní léčby a psychosociálním aspektům karcinomu. Čtvrtá část obsahuje pojednání o jednotlivých specifických typech karcinomu - kolo-rektálním karcinomu, ca horní části GI traktu, endokrinních karcinomech, urogenitálních a gynekologických nádorech, tumorech prsu, hrudníku, CNS, kostí, ca neznámé primární lokalizace, paraneoplastických syndromech a malignitách se vztahem k AIDS. Tematika dalších částí: akutní stavy v onkologii (komprese míchy, suprese kostní dřevě, obstrukce horní duté žíly, zvýšení intrakraniálního tlaku, stridor, akutní ztráta krve, obstrukce a biochemická krize), nové možnosti v onkologii, nové strategie a genová terapie. V dodatku je nomogram pro stanovení povrchu těla na základě tělesné výšky a hmotnosti. Příručka má sloužit jako pohotovostní rádce a zdroj základních informací, jež mohou být dále rozšiřovány studiem dalších publikací. Údaje jsou zde nahuštěné, vhodně seřazené, přehlednost knihy rovněž podporuje podrobný rejstřík. Pozornost se zaměřuje na diagnostické otázky, léčebnou problematiku a předpokládané výhledy do budoucna, které se týkají multidisciplinárního přínosu oboru. Snadno lze vyhledat tu část knihy, jež klinika aktuálně zajímá. Text je doplněn množstvím tabulek a literaturou doporučenou k podrobnějšímu studiu. Onkologové budou spokojeni s možností nalézt rychle fundovanou informaci u lůžka nemocného. Adresa nakladatelství: Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP, UK (<http://www.oup.co.uk>).
V. R., V. H.

CHEMOHORMONÁLNÍ REŽIM EPIRUBICIN, ETOPOSID A DEXAMETHASON U PACIENTŮ S HORMONÁLNĚ REFRAKTERNÍM KARCINOMEM PROSTATY

CHEMOHORMONAL REGIMEN OF EPIRUBICIN, ETOPOSIDE, AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

ODRÁŽKA K.¹, VACULÍKOVÁ M.¹, PETERA J.¹, MORÁVEK P.², ZOUL Z.¹, PROŠVIC P.², ŠIMÁKOVÁ E.³

¹ KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

² UROLOGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

³ FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: *Východiska:* V posledních letech se ukázalo, že různé režimy chemoterapie v kombinaci s kortikoidy patří mezi účinné modality v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty (HRPC). *Typ studie a soubor:* Retrospektivně jsme vyhodnotili účinnost a toxicitu chemohormonálního režimu, sestávajícího z epirubicinu, etoposidu a dexamethasonu (EED), u pacientů s HRPC. Léčili jsme celkem 22 mužů, kteří přestali odpovídat na hormonální terapii a vysazení antiandrogenu. *Metody a výsledky:* Chemoterapie byla podávána každé 2 týdny v kombinaci epirubicin (30 mg/m² i.v. den 1) a etoposid (50 mg/m² p.o. den 1-7). Dexamethason v dávce 1.5 mg p.o. obden byl podáván kontinuálně až do progresse onemocnění. Úleva od bolesti byla měřena podle spotřeby analgetik. Rovněž jsme hodnotili paliativní efekt léčby (úleva od bolesti/změna celkového stavu). Toxicita byla posuzována podle stupnice Common Toxicity Criteria, verze 2.0. Hladina prostatického specifického antigenu (PSA) poklesla o 50% nebo více u 9 z 22 pacientů (41%, 95% interval spolehlivosti 21-64%). Mimoto, 8 z 22 pacientů (36%) mělo 75% pokles PSA. Medián doby do biochemické progresse byl 5 měsíců (rozmezí 4-9 měsíců). Sedm z 15 symptomatických pacientů (47%) mělo úlevu od bolesti. Paliativního efektu bylo dosaženo u 9 z 15 pacientů (60%). EED režim byl dobře tolerován; pouze tři pacienti měli neutropenii 3. stupně. Medián celkového přežití pro celou skupinu pacientů činil 14,5 měsíce (rozmezí 3-35 měsíců). *Závěry:* Chemohormonální režim EED se ukázal jako účinný a dobře tolerovaný u pacientů s HRPC.

Klíčová slova: Karcinom prostaty; hormonálně refrakterní; epirubicin; etoposid; dexamethason

Summary: *Backgrounds:* In recent years, chemotherapy combined with steroids was shown to be an effective modality in the treatment of hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Design and Subjects:* A retrospective evaluation has been done to assess the efficacy and toxicity of the chemohormonal regimen consisting of epirubicin, etoposide, and dexamethasone (EED) in patients with HRPC. We treated a total of 22 men who had failed hormonal therapy and antiandrogen withdrawal. *Methods and Results:* Chemotherapy was given every 2 weeks and consisted of epirubicin (30 mg/m² intravenously day 1) and etoposide (50 mg/m² orally day 1-7). Dexamethasone (1.5 mg orally every other day) was given continuously until disease progression. Pain response evaluation was based on the analgesic use. The palliative effect of treatment (pain response/performance status change) was also determined. Toxicity was graded according to the Common Toxicity Criteria, version 2.0. Prostate specific antigen (PSA) levels showed a decline of 50% or greater in 9 of 22 patients (41%, 95% confidence interval, 21-64%). Moreover, 8 of 22 patients (36%) had a 75% decrease in PSA. The median time to biochemical progression was 5 months (range, 4-9 months). Seven of 15 symptomatic patients (47%) had pain response. The palliative effect has been achieved in 9 of 15 patients (60%). The EED regimen was well tolerated, with only three patients having grade 3 neutropenia. The median overall survival for the whole group of patients was 14.5 months (range, 3-35 months). *Conclusions:* Chemohormonal EED regimen proved to be active and well tolerated in patients with HRPC.

Key words: Prostate cancer; hormone-refractory; epirubicin; etoposide; dexamethasone

Úvod

Metastazující karcinom prostaty obvykle dobře odpovídá na primární hormonální léčbu. Nicméně v průběhu 12-24 měsíců dojde nevyhnutelně u většiny pacientů k rozvoji hormonálně refrakterního onemocnění. Hormonální léčba druhé řady anebo chemoterapie mohou zmírnit příznaky onemocnění, ale přežití pacientů významným způsobem neovlivní [1]. Hormonálně refrakterní karcinom prostaty (HRPC) je heterogenní onemocnění. Na prognózu choroby a výběr terapie mají velký vliv především rozsah metastatického postižení, symptomatologie, performance status a hladina hemoglobinu [2]. Ačkoliv studie fáze III provedené v posledním desetiletí neprokázaly prodloužení přežití, jednoznačně potvrdily paliativní přínos chemoterapie [3-5]. V současné době neexistuje kon-

sensus, pokud jde o volbu optimálního schématu chemoterapie. Recentní data svědčí o tom, že chronické režimy mohou být účinnější a méně toxické než konvenční cykly podávané v intervalu 3-4 týdny. Protrahovaná aplikace estramustinu v kombinaci s orálním etoposidem dosáhla objektivní odpovědi u 45-53% pacientů ve studiích fáze II [6-8]. Obdobně účinná jsou schémata obsahující antracykliny v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech, kde bylo dosaženo 45-75% objektivních odpovědí, respektive poklesu prostatického specifického antigenu (PSA) v séru o více než 50% u 58-67% pacientů [9,10]. Kortikosteroidy v nízkých dávkách jsou u HRPC užívány jako hormonální léčba 2. řady a především jako součást chemohormonálních režimů, ačkoliv mechanismus jejich účinku není spolehlivě objasněn [11,12]. Výše uvedené skutečnosti nás vedly k testování epirubicinu

a etoposidu, podávaných v intervalu dva týdny, v kombinaci s kontinuálním dexamethasonem v nízkých dávkách (režim EED) u pacientů s HRPC.

Soubor nemocných a metody

Výběr a hodnocení pacientů

Kandidáty pro zařazení do studie byli pacienti s metastazujícím hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Vstupní kritéria byla následující: 1. progresse onemocnění při hormonální léčbě první nebo druhé řady nebo při chemoterapii estramustinfosfátem, 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3 , 3. očekávaná doba přežití ≥ 3 měsíce, 4. dostatečná funkce kostní dřeně (leukocyty $\geq 3,500/\text{mm}^3$, absolutní počet neutrofilů $\geq 1,500/\text{mm}^3$, trombocyty $\geq 100,000/\text{mm}^3$), ledvin (kreatinin ≤ 2.0 mg/dl) a jater (bilirubin ≤ 1.5 mg/dl, AST $\leq 2 \times$ horní hranice normy), 5. nepřítomnost kontraindikace podávání glukokortikoidů.

Vstupní vyšetření zahrnovalo anamnézu, fyzikální vyšetření, krevní obraz (KO), standardní biochemické vyšetření séra, PSA, snímek plic, vyšetření břicha a pánve ultrazvukem (UZ) nebo počítačovou tomografií (CT) a scintigrafií skeletu. V průběhu léčby byl KO monitorován každé 2 týdny a biochemie séra a PSA každé 4 týdny. Měřitelná nemoc byla hodnocena zobrazovacími metodami (UZ nebo CT) v intervalu 8 týdnů a scintigrafie skeletu byla opakována v intervalu 12 týdnů. Performance status byl hodnocen podle stupnice ECOG každé 4 týdny. Skóre bolesti jsme monitorovali každé 4 týdny podle užívání analgetik: 0 – žádná analgetika, 1 – neopiátová analgetika, 2 – opiáty.

Léčba

V průběhu studie pokračovala androgenní blokáda, neboť všichni pacienti podstoupili v rámci primární hormonální léčby oboustrannou orchiektomii. Chemohormonální režim EED byl podáván podle následujícího schématu: epirubicin 30 mg/m² intravenózně den 1 každé 2 týdny, etoposid 50 mg/m² perorálně (ve 2-3 dílčích dávkách) den 1-7 každé 2 týdny. Podávání dexamethasonu v dávce 1.5 mg perorálně (ve 3 dílčích dávkách) obden bylo zahájeno současně s prvním cyklem chemoterapie a pokračovalo až do progresse onemocnění. Při poklesu počtu leukocytů pod 2,500/mm³ anebo trombocytů pod 100,000/mm³ bylo podání chemoterapie o týden odloženo. Jestliže ani potom nedosáhl počet leukocytů požadované úrovně, redukovali jsme denní dávku etoposidu na 30 mg/m².

Hodnocení toxicity a odpovědi na léčbu

Toxicita byla hodnocena podle stupnice National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (verze 2.0).

Odpověď na léčbu byla posuzována na základě monitorování hladiny PSA v séru. PSA odpověď byla definována jako pokles PSA o $\geq 50\%$ oproti výchozí hodnotě, zaznamenaný během dvou měření v rozestupu 4 týdnů. PSA progresse byla u respondentů definována jako vzestup PSA o $>50\%$ oproti nejnižší dosažené hodnotě. Trvání PSA odpovědi bylo měřeno od začátku léčby do PSA progresse. U pacientů s měřitelným extraskeletálním postižením jsme hodnotili objektivní odpověď podle standardních kritérií Světové zdravotnické organizace [13].

U pacientů, kteří byli při zahájení léčby symptomatictí jsme průběžně hodnotili změnu bolesti a celkového stavu. Zmírnění bolesti bylo definováno jako zlepšení skóre bolesti minimálně o jeden stupeň potvrzené s odstupem 4 týdnů. Zlepšení celkového stavu bylo definováno jako zlepšení skóre ECOG minimálně o jeden stupeň potvrzené s odstupem 4 týdnů. Paliativní efekt léčby jsme definovali následujícím způsobem: zlepšení skóre bolesti a zlepšení skóre ECOG nebo zlepšení

skóre bolesti a stabilizace skóre ECOG nebo stabilizace skóre bolesti a zlepšení skóre ECOG.

Statistika

Doba přežití byla kalkulována od data zahájení léčby dle protokolu studie do data úmrtí nebo poslední kontroly. Pravděpodobnost přežití v závislosti na čase byla vypočítána metodou Kaplan a Meierové [14]. K porovnání křivek přežití byl využit log-rank test. Korelace mezi diskrétními proměnnými byla posuzována v kontingenčních tabulkách (χ^2 test, Fisherův test). Všechny analýzy přežití byly provedeny pomocí biostatistického počítačového programu NCSS 6.0.21.

Výsledky

V období od března 1998 do prosince 2000 jsme do studie zařadili 22 pacientů a u všech bylo možné vyhodnotit toxicitu a přežití (Tabulka 1).

Hormonální léčbu druhé řady jsme zaznamenali u 10 pacientů. Šest pacientů dostávalo antiandrogen druhé linie, tři pacienti byli léčeni glukokortikoidy a jeden pacient dostával medroxyprogesteronacetát. Estramustin v monoterapii byl podáván u 14 pacientů (64%).

Metastatické postižení skeletu bylo přítomno u všech 22 pacientů. Sedm z nich (32%) mělo navíc metastázy v měkkých tkáních, které byly měřitelné ve dvou rozměrech. V šesti případech se jednalo o uzlinové postižení a v jednom případě o metastázy v játrech. Deset nebo méně kostních ložisek bylo přítomno u 6 pacientů, zatímco 16 nemocných mělo více než deset kostních lézí na scintigrafii skeletu.

Celkem jsme podali 144 dvoutýdenních cyklů chemoterapie (medián 6, rozmezí 4-10).

Tabulka 1: Charakteristika souboru (n=22).

Parametr	Počet	%
Věk (roky) medián (rozmezí)	71.5 (54-80)	
Předchozí léčba hormonální léčba 2. řady estramustin	10 14	45 64
PSA (ng/ml) medián (rozmezí)	83.4 (2.1-433)	
Hemoglobin (g/l) medián (rozmezí)	131 (89-146)	
Performance status (ECOG)		
1	12	55
2	9	41
3	1	4
Skóre bolesti (analgetika)		
0 žádná analgetika	7	32
1 neopiátová analgetika	12	55
2 opiáty	3	13

Toxicita

Toxicita chemohormonálního režimu podávaného ambulantně byla přijatelná (Tabulka 2). Nezaznamenali jsme žádný projev toxicity 4. stupně a nikdo z pacientů nebyl hospitalizován z důvodu toxicity. Ačkoliv se určité známky leukopenie objevily u 9 pacientů, jednalo se především o stupeň 1 nebo 2. Leukopenie 3. stupně se vyskytla u třech nemocných a vyžádala si redukcii dávky etoposidu. Febrilní neutropenii jsme nepozorovali. Trombocytopenie postihla 9 pacientů a dosáhla pouze stupně 1 nebo 2. Gastrointestinální toxicita byla jen slabě vyjádřená; nevolnost 2. stupně se objevila u dvou pacientů.

Tabulka 2: Toxicita léčby podle Common Toxicity Criteria, verze 2.0 (n=22).

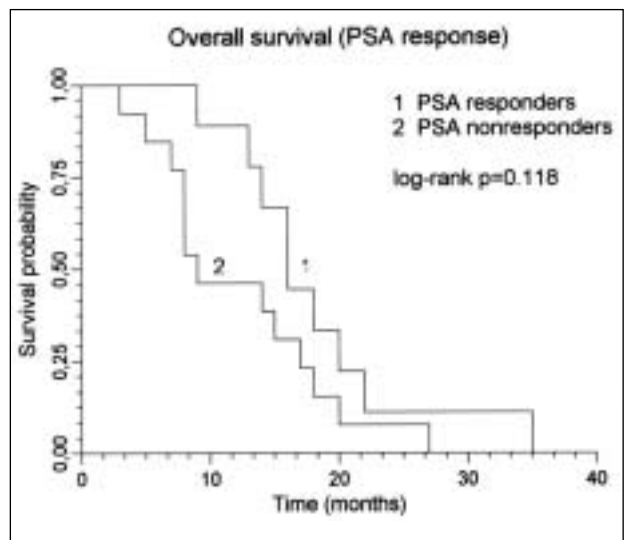
Parametr	Počet	%
Anemie		
0	3	13
1	12	55
2	7	32
Leukopenie		
0	13	60
1	4	18
2	2	9
3	3	13
Trombocytopenie		
0	13	60
1	8	36
2	1	4
Nausea		
0	16	73
1	4	18
2	2	9
Zvracení		
0	21	96
1	1	4

Tabulka 3: Odpověď na léčbu.

Parametr	Počet	%
PSA odpověď (n=22)		
pokles $\geq 50\%$	9	41
pokles $\geq 75\%$	8	36
Objektivní odpověď (n=7)		
Kompletní	0	
Parciální	3	42
Stabilizace	2	29
Progrese	2	29
Skóre bolesti (n=15)		
Zlepšení	7	47
Stabilizace	7	47
Zhoršení	1	6
Skóre ECOG (n=15)		
Zlepšení	6	40
Stabilizace	8	54
Zhoršení	1	6
Paliativní efekt (n=15)		
Zlepšení	9	60
Stabilizace	5	34
Zhoršení	1	6

Odpověď na léčbu

Pokles PSA o $\geq 50\%$ oproti výchozí hodnotě jsme zaznamenali u 9 z 22 pacientů, což představuje celkovou PSA odpověď 41% (95% interval spolehlivosti 21-64%) (Tabulka 3). Medián trvání PSA odpovědi byl 5 měsíců (rozmezí 4-9 měsíců). Jakýkoliv pokles PSA jsme pozorovali u 16 pacientů (73%) a pokles o $\geq 75\%$ u 8 pacientů (36%). Mezi sedmi pacienty s měřitelnými lézemi v měkkých tkáních jsme zaznamenali tři parciální odpovědi (42%) podle standardních kritérií. Mezi 15 pacienty, kteří na začátku léčby užívali analgetika, došlo u sedmi (47%, 95% interval spolehlivosti 21-73%) k významné redukci spotřeby léků minimálně o jeden stupeň a tedy ke zlepšení skóre bolesti. Medián trvání úlevy od bolesti byl 5,5 měsíce (rozmezí 2-14 měsíců). Pět pacientů, kteří původně užívali neopioidní analgetika, léčbu zcela přerušilo. Ze dvou respondujících pacientů léčených opiáty přešel jeden na neopioidní analgetika a druhý se postupně obešel bez analgetik. Zlepšení skóre celkového stavu na stupnici ECOG jsme

Graf 1: Celkové přežití podle PSA odpovědi.

zaznamenali u 6 pacientů (40%). Výše definovaného paliativního efektu léčby bylo dosaženo u 9 z 15 nemocných (60%).

Přežití

V době vyhodnocení této studie žil jeden pacient, zatímco 21 nemocných zemřelo. Medián přežití celého souboru pacientů od zahájení chemoterapie je 14,5 měsíce (rozmezí 3-35 měsíců). PSA respondenti přežívali déle (medián 16 měsíců) než ti, kteří neměli PSA odpověď (medián 9 měsíců) (Graf 1). Rozdíl mezi oběma skupinami se přiblížil hranici statistické významnosti ($p=0.118$). Pacienti ve věku nad 70 let vykazovali signifikantně kratší přežití (medián 14 měsíců) v porovnání s mladšími nemocnými (medián 18 měsíců) ($p=0.043$). Lokalizace metastáz, počet kostních ložisek, vstupní hladina hemoglobinu ani předchozí léčba estramustinem neměly vliv na přežití.

Diskuse

Chemoterapie je v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty používána od přelomu 60. a 70. let minulého století [15,16]. Léčebné výsledky nebyly dlouhou dobu nijak optimistické. Yagoda a Petrylak [17] uveřejnili analýzu 26 studií, které byly v plném znění nebo ve formě abstraktu publikovány v letech 1987-1991. Odpověď na léčbu podle standardních kritérií byla zaznamenána u 8,7% pacientů (95% interval spolehlivosti 6,4-9,0%). Posuzování objektivní odpovědi u disseminovaného karcinomu prostaty je problematické, neboť měřitelné extraskeletální léze jsou přítomny u méně než poloviny pacientů. Zavedení PSA do rutinní praxe znamenalo v tomto směru významný pokrok, jelikož bylo prokázáno, že pokles PSA o více než 50% koreluje s přežitím [18]. Určitý posun v terapii HRPC nastal až ve druhé polovině 90. let minulého století. Kombinace estramustinu s taxany, chemohormonální režimy a alternující týdenní režimy dosáhly konzistentně vysokého procenta odpovědi a bylo referováno o mediánu přežití delším než 18 měsíců [10,19].

Procento PSA odpovědi dosažené režimem EED (41%) je srovnatelné s výsledky jiných chemohormonálních režimů, založených na kombinaci cytostatik a steroidů. Dowling a spol. [20] retrospektivně vyhodnotili PSA odpověď u 133 pacientů léčených mitoxantronem a prednisonem v Princess Margaret Hospital. Autoři zaznamenali 34% odpovědi u pacientů léčených v rámci kanadské randomizované studie [5], respektive 28% odpovědi u pacientů léčených stejnou kombinací po ukon-

čení studie. Režim obsahující docetaxel, estramustin a hydrokortison v nízké dávce (40 mg denně) byl testován ve studii fáze II Cancer and Leukemia Group B 9780 [19]. K poklesu PSA o více než 50% došlo u 30 (68%) ze 44 pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hodnotu PSA.

Při léčbě režimem EED byla nejvíce vyznačena toxicita hematologická, přičemž leukopenii 3. stupně jsme pozorovali u 3/22 (13%) pacientů. Profil toxicity je příznivý v porovnání s obdobně účinnými schémata s obsahem antracyklinů. Small a spol. [21] použili kombinaci doxorubicinu a cyklofosfamidu v eskalované dávce, s podporou růstovým faktorem, a dosáhli poklesu PSA o více než 50% u 16/35 (46%) pacientů. Nicméně 33% cyklů bylo provázeno neutropenií 4. stupně a 8% cyklů bylo komplikováno febrilní neutropenií. V jiné studii bylo 21 pacientů s HRPC léčeno epirubicinem 100 mg/m² a cisplatinou 80 mg/m² [22]. Autoři referovali o neutropenii a trombocytopenii 3. nebo 4. stupně u 77%, respektive 41% pacientů.

Zajímavé je zjištění, že předchozí léčba estramustinem měla negativní vliv na procento biochemických odpovědí na EED režim. Pokles PSA o více než 50% jsme zaznamenali u 6/8 (75%) pacientů bez předchozí terapie estramustinem, respektive u 3/14 (21%) pacientů, kteří prodělali monoterapii estramustinem (p=0.026, Fisherův test). Rozdíl v mediánu přežití

mezi oběma skupinami však nebyl signifikantní (p=0.099). Naproti tomu hormonální terapie druhé řady biochemickou odpověď významně neovlivnila. Pokles PSA o více než 50% jsme pozorovali u 6/12 (50%) nepředléčených pacientů, respektive u 3/10 (30%) pacientů, kteří absolvovali hormonální terapii druhé řady (p=0.41, Fisherův test).

V léčbě HRPC má zásadní význam efekt paliativní. Je tomu tak proto, že žádná doposud známá terapie nevede u těchto pacientů k významnému prodloužení přežití. Paliativního účinku (zlepšení skóre bolesti a zlepšení/stabilizace skóre ECOG nebo zlepšení skóre ECOG a zlepšení/stabilizace skóre bolesti) bylo dosaženo u 9/15 (60%) symptomatických pacientů. Přitom jsme u dalších 5/15 (34%) pacientů zaznamenali stabilizaci stavu (skóre bolesti a skóre ECOG stacionární). Naše výsledky jsou v tomto směru srovnatelné s publikovanými údaji [5,10,23,24].

Závěr

Předběžné údaje svědčí o tom, že kombinace epirubicinu, etoposidu a dexamethasonu je účinná u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Tento jednoduchý režim je dobře tolerován a je vhodný pro ambulantní léčbu.

Literatura

1. Culine S, Droz JP. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990-1999: A decade of progress? *Ann Oncol* 2000; 11: 1523-30.
2. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 39: 121-30.
3. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3160-6.
4. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-13.
5. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-64.
6. Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, et al. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 754-8.
7. Pienta KJ, Redman BG, Bandekar R, et al. A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 401-6.
8. Sumiyoshi Y, Hashine K, Nakatsuzi H, Yamashita Y, Karashima T. Oral estramustine phosphate and oral etoposide for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2000; 7: 243-7.
9. Culine S, Kattan J, Zanetta S, Théodore C, Fizazi K, Droz JP. Evaluation of estramustine phosphate combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 470-4.
10. Ellerhorst JA, Tu SM, Amato RJ, et al. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2371-6.
11. Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, Burch PA, Hartmann LC, Richardson RL. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 96-100.
12. Morioka M, Kobayashi T, Furukawa Y, et al. Prostate-specific antigen levels and prognosis in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with low-dose dexamethasone. *Urol Int* 2002; 68: 10-5.
13. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
15. Arduino LJ, Mellinger GT. Clinical trial of busulfan (NSC-750) in advanced carcinoma of prostate. *Cancer Chemother Rep* 1967; 51: 295-303.
16. Pavone Macaluso M, Caramia G, Vecchioni M. Antiblastic chemotherapy in the treatment of cancer of the prostate. *J Urol Nephrol (Paris)* 1972; 78: 621-34.
17. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl 3): 1098-109.
18. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-15.
19. Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2509-16.
20. Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahn MD, Moore MJ, Tannock IF. Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer: prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice. *J Urol* 2000; 163: 1481-5.
21. Small EJ, Srinivas S, Egan B, McMillan A, Rearden TP. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1617-25.
22. Huan SD, Stewart DJ, Aitken SE, Segal R, Yau JC. Combination of epirubicin and cisplatin in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 471-4.
23. Veronesi A, Re GL, Foladore S, et al. Multidrug chemotherapy in the treatment of non-elderly patients with hormone-refractory prostatic carcinoma. A phase II study. North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE). *Eur Urol* 1996; 29: 434-8.
24. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Zahurak M, Eisenberger MA. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1457-65.

DOPORUČENÉ ZÁSADY PÉČE O NEMOCNÉ S NÁDORY PRSU A VAJEČNÍKŮ A ZDRAVÉ OSOBY SE ZÁRODEČNÝMI MUTACEMI GENŮ BRCA1 NEBO BRCA2

RECOMMENDATIONS FOR CARE OF PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CANCER AND HEALTHY INDIVIDUALS WITH GERMLINE MUTATIONS IN BRCA1 OR BRCA2 GENE

BARTOŇKOVÁ H., FORETOVÁ L., HELMICHOVÁ E., KALÁBOVÁ R., KLEIBL Z., KONOPÁSEK B., KRUTÍLKOVÁ V., MACHÁČKOVÁ E., NOVOTNÝ J., PETRÁKOVÁ K., PETRUŽELKA L., PLEVOVÁ P., POHLREICH P., ROB L., SKOVAJSOVÁ M., VESELÝ J., ŽALOUDEK J.

Souhrn: Dědičně podmíněná nádorová onemocnění prsu a vaječníků tvoří přibližně 5 – 10% ze všech těchto diagnostikovaných nádorů. Na jejich vzniku se ve více než polovině případů podílejí zárodečné mutace genů *BRCA1* nebo *BRCA2*. Cílem pracovního setkání multidisciplinárního týmu odborníků, kteří se problematikou dědičně podmíněných onemocnění zabývají, bylo vytvořit doporučení preventivní a léčebné péče pro tuto vysoce rizikovou populační skupinu. Závěry jednání jsou obsaženy v prezentovaném článku.

Klíčová slova: Karcinom prsu, karcinom vaječníků, *BRCA1*, *BRCA2*, zárodečná mutace, dědičná dispozice

Summary: Hereditary breast or ovarian cancers account for approximately 5-10% of all of these tumors diagnosed. In about half of these hereditary cases germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2* genes are found. The goal of a multidisciplinary workshop of professionals who deal with the issue of hereditary caused cancer was to establish recommendation for treatment and preventive care of this high-risk population group. The results of the meeting are presented in this article.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, germline mutation, hereditary disposition

Úvod

Karcinom prsu a karcinom vaječníků patří z celospolečenského hlediska k významným onemocněním. V případě prvního je to dáno především jeho vysokou incidencí, u druhého pak jeho vysokou mortalitou. Většina nádorových onemocnění prsu a ovária (90-95%) jsou náhodně vzniklá onemocnění bez dědičné etiologie. Vznikají na základě náhodně vzniklých mutací v somatických buňkách prsu nebo ovária. Dosud byla identifikována celá řada faktorů, které modifikují relativní riziko vzniku těchto nádorů u jednotlivých žen.

U asi 5-10% žen se dá předpokládat dědičná etiologie onemocnění¹⁾. Tato dědičná etiologie je dána tím, že žena zdědila z předchozí generace zárodečnou mutaci v genu, který je důležitý pro regulaci buněčného cyklu nebo opravu spontánně vzniklých chyb v DNA.

Tuto mutaci nesou všechny buňky jejího organismu. Může onemocnět nádorem, jakmile v některé ze somatických buněk (například prsu nebo ovária) dojde k náhodné (tzv. somatické) mutaci druhé alely stejného genu a kompletnímu vyřazení genu z funkce. U dědičné dispozice je riziko nádorového onemocnění mnohonásobně vyšší než u sporadické formy právě díky tomu, že organismus již jednu zárodečnou mutaci genu nese od narození a pravděpodobnost druhé somatické mutace je v průběhu života vysoká. Nádory vznikají v časném věku.

Bylo prokázáno, že u asi 52% dědičných forem nádorů prsu je možné zjistit mutaci v *BRCA1* genu, u 32% mutaci v genu *BRCA2* a u 16% se jedná o dědičný syndrom způsobený jiným genem (tab. 1.)

Tab. 1.: Základní geny podílející se na vzniku dědičně podmíněných nádorů prsu a vaječníků.

Gen	Syndrom	Nádorová onemocnění způsobená poruchou
<i>BRCA1</i>	Hereditární forma nádorů prsu/ovária	Karcinom prsu, ovária, kolorekta, prostaty
<i>BRCA2</i>	Hereditární forma nádorů prsu/ovária	Karcinom prsu, ovária, kolorekta, prostaty, žlučníku a žlučových cest, žaludku, slinivky, melanom
P53	Li-Fraumeni sy.	Sarkomy, hematologické malignity, karcinom prsu, nádory nadledvin, tumory CNS
ATM	Ataxia teleangiectatica	Hematologické malignity, karcinom prsu
STK11	Peutz-Jeghersův sy.	Karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom žaludku
PTEN	Cowdenův sy.	Karcinomy štítné žlázy (ne medulární), karcinom prsu, další karcinomy (plic, GIT), hamartomy kůže
MMR geny - <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> , <i>MLH6</i>	Lynchův syndrom	karcinom prsu, kolorektální karcinom, nádory dělohy, hepatobiliárního a močového traktu, CNS, kůže

Tab. 2.: Cíle konsenzuálního jednání panelu odborníků se zájmem o problematiku dědičně podmíněných nádorových onemocnění prsu a vaječníků vzniklých na podkladě mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*.

Návrh doporučeného postupu indikace genetického testování, provádění laboratorních vyšetření a interpretace výsledků vyšetření.
Návrh doporučeného postupu péče o nosičky mutací genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> s již rozvinutým nádorovým onemocněním.
Návrh doporučeného postupu péče o asymptomatické nosičky a nosiče mutací genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> .
Návrh opatření vedoucích k optimálnímu šíření znalostí o této problematice, v konečném důsledku vedoucí ke zvýšení počtu indikací genetického vyšetřování v této populaci žen ¹⁾ .

¹⁾ V současné době není ke genetickému testování referováno více než 90% indikovaných osob, tedy péče pro více než 90% rodin s hereditární zátěží není vůbec prováděna.

Vzhledem k dominantní úloze genů *BRCA1* a *BRCA2* při vzniku geneticky podmíněných nádorů prsu a vaječníků byla lékařů z pražské a brněnské pracovní skupiny iniciována jednání, jejichž cíle jsou definovány v tabulce 2. První setkání proběhlo 1. března 2002 v Masarykově onkologickém ústavu, další diskuse nad otevřenými tématy byla zajištěna formou emailových skupin. Níže uvedená stanoviska vznikala v průběhu jednání po rešeršním zpracování jednotlivých témat s akceptováním specifík naší republiky a s vědomím, že současné znalosti neumožňují zaujmout k některým dílčím problémům jednoznačné stanovisko. Ne vždy bylo stanovisko přijato všemi přítomnými jednomyslně. V tomto případě bude tato skutečnost uvedena v textu.

Výsledky jednání

1. Návrh doporučeného postupu indikace genetického testování, provádění laboratorních vyšetření a interpretace výsledků vyšetření.

Ke genetickému vyšetření jsou indikovány ty skupiny osob, u nichž je možné očekávat vyšší pravděpodobnost nosičství mutace než u neselektované populace²⁾. Na základě dosavadních výsledků vyšetřování mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* byla za indikace ke genetickému vyšetření přijata kritéria (tab. 3.), která zohledňují buď rodinnou zátěž probandky, specifický histologický typ nádoru (medulární karcinom prsu), zvláštní charakter manifestace nádorového onemocnění (duplicita, věk, metachronní nádor) nebo některé další charakteristiky. Genetické testování u pacientek s medulárním karcinomem prsu bylo předmětem největších diskusí.

Vzhledem k tomu, že existuje více syndromů (tab. 1.) je důležité, aby **indikace ke genetickému testování těchto genů prováděl erudovaný klinický genetik na základě genetické konzultace a rozboru podrobného rodokmenu**. Ke genetické konzultaci může ženu odeslat jakýkoliv lékař primární péče

Tab. 3.: Indikace ke genetickému vyšetřování mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*.

Nemocné osoby bez pozitivní rodinné anamnézy: <ul style="list-style-type: none"> ● Karcinom prsu nebo vaječníků diagnostikovaný u ženy do 35 let věku ● Karcinom prsu u muže vzniklý v kterémkoliv věku po vyloučení jiné příčiny (např. Klinefelterův syndrom) ● Nádorová duplicita karcinom prsu – karcinom vaječníků ● Bilaterální karcinom prsu, první diagnostikován do 40 let věku ● Medulární karcinom prsu +/-
Nemocné osoby s pozitivní rodinnou anamnézou: <ul style="list-style-type: none"> ● Dvě příbuzné prvního stupně (přes otce druhého stupně) s nádorem prsu nebo s nádorem vaječníků, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let ● Tři a více karcinomů prsu nebo vaječníků u příbuzných prvního i druhého stupně v jedné linii bez věkové limitace
Zdraví rodinní příslušníci pozitivně testovaných osob, muži i ženy, od 18 let věku.

i specialista. Společnost lékařské genetiky (SLG) projednala nutnost, aby se oddělení lékařské genetiky v ČR zabývala genetickým poradenstvím v onkologii a poskytovala tyto služby pro klienty z různých částí republiky. Tato oddělení mohou zajistit kvalitní genetické poradenství a indikaci ke genetickému testování a odeslání vzorků DNA do příslušných laboratorních center. SLG zajišťuje další vzdělávání v této oblasti. Specializované testování genů je vhodné koncentrovat ve dvou až třech centrech v republice, která by procházela každoroční mezinárodní kontrolou kvality a byla by akreditována. Testování v soukromých laboratořích není v některých zemích západní Evropy dovoleno zákonem. Skupina se shodla na tom, že je vhodné poskytovat genetické služby, molekulárně genetické testování a léčebně preventivní péči o tyto rizikové ženy v rámci akademických specializovaných institucí k zajištění co nejvyšší komplexní péče.

Indikaci ke genetickému testování předchází sestavení rodokmenu v rozsahu nejméně čtyřech generací, ověření dat v lékařské dokumentaci a podepsání informovaného souhlasu s testováním probandkou. Panel nevyřešil otázku testování neindikovaných osob, pokud si vyšetření přejí a jsou schopni si ho v plné výši uhradit. Cena za kompletní testování obou genů však může dosahovat několik desítek tisíc korun.

Algoritmus genetického vyšetření a testování

1. lékař primární péče nebo specialista zhodnotí rodinnou anamnézu. Je vhodné se zeptat na děti, sourozence, oba rodiče a jejich sourozence, na prarodiče z obou stran, jaký typ nádorového onemocnění měli a v jakém věku onemocněli, zda žijí nebo již zemřeli. U 50% případů může riziko nádorů prsu nebo vaječníků přicházet ze strany otce a jeho příbuzných. Na základě zhodnocení těchto údajů může doporučit genetickou konzultaci. Předá ženě žádanku s kontaktem na genetické pracoviště.
2. Klinický genetik sepíše podrobně rodokmen nejméně se čtyřmi generacemi, ověří údaje v dokumentaci a zhodnotí, zda je možné v rodině testovat a jaké geny. **V případě testování musí klientka podepsat informovaný souhlas** a genetik provede odběr krve. Informuje klientku o problematice dědičnosti, o testování, limitacích a následné péči pro případ nosičství genu. Genetik ověří údaje o rodinné anamnéze v dokumentaci. **Testování v rodině začíná u nemocné s nádorem**, nejvýhodnější je u ženy s nejčastějším výskytem nádoru, kde je nejvyšší pravděpodobnost, že se jedná o dědičnou formu onemocnění.

Výsledky testování mohou být:

- je nalezena patogenní mutace a je možné testovat ostatní příbuzné v riziku
 - není nalezena mutace v některém z testovaných genů, jedná se o neinformativní výsledek, dědičnost nebyla vyloučena, není však možné testovat zdravé příbuzné. Riziko onemocnění je pro ostatní příbuzné stanoveno empiricky podle Clausova modelu³⁾ a je doporučeno typ preventivního sledování. Příčinou může být nedostatečně citlivá metoda vyšetření a nenalezení mutace nebo mutace v jiném netestovaném nebo dosud neznámém genu
3. Po ukončení testování, které trvá většinou několik měsíců, zve klinický genetik klientku na další konzultaci ohledně výsledků a doporučení preventivní péče⁴⁾. Podle výsledků testování navrhuje, jaké typy sledování a v jakém věku jsou vhodné. Dále navrhuje v rodině další kandidáty pro genetické testování.
 4. Sdělením výsledku teprve začíná komplexní péče lékařů mnoha oborů o pozitivně testovaného jedince. Po genetickovi je hlavním koordinátorem péče o tyto jedince klinický onkolog, který využívá spolupráce s erudovanými radiodiagnostiky, chirurgy, plastickými chirurgy, gynekology, psychology i jinými specialisty. Nízká incidence dědičně podmíněných nádorů prsu a vaječniku a nutnost existence širokého týmu, který se systematicky zabývá touto proble-

matikou, jsou důvody, které zmožňují roztržení péče o tyto jedince do menších center. V současné době se péči o tyto ženy zabývají intenzivně centra v Brně (Masarykův onkologický ústav) a Praze (Onkologická klinika VFN a 1. LF UK / Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol) (tab. 9.).

2. Návrh doporučeného postupu péče o nosičky mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*, které již onemocněly nádorem prsu nebo ovaria.

85% zdravých nosičů mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* onemocní karcinomem prsu během svého života. Také celoživotní riziko onemocnění karcinomem vaječníků, které se pohybuje pro nosičky mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* kolem 20–40%, je přibližně 10x–20x vyšší než riziko běžné populace⁵⁾. Průměrný věk vzniku dědičně podmíněného karcinomu prsu i vaječníků je snížen proti sporadickým formám přibližně o 10 let. Riziko vzniku metachronního karcinomu prsu, které činí v běžné populaci 0,8% ročně, dosahuje u nosiček mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* až 5%⁶⁾, celoživotně až 52%. Na základě znalosti těchto dat je nutné upravit přístup k takto postiženým ženám.

Prognostický význam mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* byl zjišťován v celé řadě epidemiologických studií^{7, 8)} (tab. 4.). Výsledky jsou často rozporuplné a mnohé studie jsou zatíženy řadou metodických chyb. S jistotou opatrnosti lze vypořádat převažující práci, které nenacházejí prognostický význam přítomnosti mutací.

Prediktivní význam byl dosud studován jen okrajově. V jedné menší studii nemocné s nižší expresí genu *BRCA2* lépe odpovídaly na léčbu docetaxelem⁹⁾. Dvě práce prokázaly na vět-

Tab. 4.: Prognostický význam mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* pro nemocné s hereditárním karcinomem prsu nebo vaječníků.

Prognostický význam mutace genu <i>BRCA1</i> u nemocných s hereditárním karcinomem prsu		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Rolson	Gaffney	Porter
Foulkes	Pierce	Yang
MSKCC	Eerola	
Marcus	Johansson	
	Verhog	
	Ansquer	
	Hamann	
	Lee	
Prognostický význam mutace genu <i>BRCA2</i> u nemocných s hereditárním karcinomem prsu		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Sigurdson ¹⁾	Eerola	Amakolas
	Gaffney	
	Verhoog	
	Lee	
Prognostický význam mutace genu <i>BRCA1</i> u nemocných s hereditárním karcinomem vaječníků		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Pharoah	Johansson ¹⁾	Ramus
Prognostický význam mutace genu <i>BRCA2</i> u nemocných s hereditárním karcinomem vaječníků		
Negativní	Žádný	Pozitivní
Pharoah		Ramus

¹⁾ trend k horšímu přežití

Tab. 5.: Péče o nemocné ženy s hereditární formou karcinomu prsu a vaječníků.

Karcinom prsu:
<ul style="list-style-type: none"> možnost provést radikálnější výkon na prsu (mastektomie) a zvážit profylaktickou mastektomií kontralaterálního prsu preferenci chirurgické kastrace před kastrací medikamentózní nebo radiační rozšíření dispenzárních schémat o stanovování nádorového markeru CA 125 a provádění ultrazvukových vyšetření (TVUZ) v šestiměsíčních intervalech
Karcinom vaječníků:
<ul style="list-style-type: none"> dispenzarizaci doplnit o mamografii 1x ročně společně s markery CEA a CA 15.3 1x za šest měsíců.

ších souborech nemocných ekvivalentní akutní i pozdní toxicitu i charakter recidiv u nemocných se sporadickými i hereditárními karcinomy prsu^{10, 11)}.

Zatímco specifický fenotyp nádorů vzniklých na podkladě mutace genu *BRCA2* pravděpodobně neexistuje, fenotyp nádorů podmíněných mutací genu *BRCA1* se zdá být poměrně dobře zdokumentován¹²⁾. Velmi často se jedná o nádory bez exprese hormonálních receptorů a o nádory níže diferencované. Častěji je nacházen medulární karcinom.

Při nemožnosti odhalit prognostický nebo prediktivní význam mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* nejsou navrhované úpravy léčebného postupu významné (tab. 5.), snad s výjimkou pojetí chirurgického výkonu a způsobu provádění hormonální manipulace¹³⁾.

Standardy chirurgické ani zajišťovací léčby (radioterapie, chemoterapie) dosud nerozlišují mezi ženami s mutacemi genů *BRCA1* a *BRCA2* a ostatními „sporadickými“ karcinomy. K účinnosti různých způsobů operací karcinomu prsu – parciální výkon versus mastektomie – není možné zaujmout stanovisko. Při výskytu karcinomu u ženy s mutací v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* by měla být pacientka seznámena s rizikem vzniku dalšího karcinomu ve zbylém parenchymu. Měla by být informována, že existuje technická možnost bilaterální mastektomie s bilaterální de novo mamární rekonstrukcí TRAM technikou. Není dosud zavedena parciální mastektomie oblasti nádoru doplněná bilaterální profylaktickou subkutánní mastektomií s implantáty. Je nutné ji upozornit na problémy sledování terénu s implantáty, navíc u případu, kde již karcinom byl a riziko lokální recidivy je reálné.

Při rozhodování se o způsobu kastrace v případě pozitivity hormonálních receptorů může být výhodnější provést kastraci chirurgickou (adnexektomií) než nasazení LH-RH analog nebo ozáření vaječníků, neboť se tak významně sníží riziko vzniku karcinomu vaječníků.

Dispenzární schéma (tab. 5.) by mělo po ukončení léčby karcinomu prsu zahrnovat pravidelné stanovování nádorového markeru CA 125 a provádění ultrazvukových kontrol ve stejném rozsahu, jako je popsáno v kapitole věnované péči o zdravé nosičky mutací¹⁴⁾. A naopak, péče o ženy s karcinomem vaječníků musí být doplněna o pravidelné vyšetřování prsů.

3. Návrh doporučeného postupu péče o asymptomatické nosičky a nosiče mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*.

U přibližně poloviny zdravých osob, které pocházejí z rodin s pozitivně testovanou nemocnou osobou, není přítomnost mutace prokázána. Toto je nejpříznivější výsledek genetického testování. Těmto osobám je totiž možné předat povzbudivou informaci, že od svých rodičů nezdědili mutaci genů *BRCA1* nebo *BRCA2*, a proto je jejich riziko vzniku karcinomu prsu, vaječníků a dalších nádorů spojených s mutacemi těchto genů stejné jako u běžné populace.

U druhé poloviny rodinných příslušníků bude mutace prokázána. Se zdravým nosičem mutace je pak nezbytné široce diskutovat všechny možnosti léčebně preventivní péče, vliv výsledků jejich testování na další rodinné příslušníky, apod. Nosičství mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* je totiž spojeno

Tab. 6.: Pravděpodobnost onemocnění zdravého nosiče mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* nádorovým onemocněním (vyjádřeno stupněm celoživotního rizika onemocnět nebo relativní mírou incidence proti běžné populaci).

Nosič mutace genu <i>BRCA1</i>		Nosič mutace genu <i>BRCA2</i>	
Karcinom prsu do 40 let	19%	Karcinom prsu	50-90%, nejčastěji 80%
Karcinom prsu do 70 let	50-90%	Karcinom vaječníků	27%
Metachronní karcinom prsu	37-52%	Karcinom žlučníku a žl. cest	RR = 4,97
Karcinom vaječníků	26-80%, nejčastěji 40%	Karcinom slinivky břišní	RR = 3,51
Kolorektální karcinom	RR = 4,11	Karcinom žaludku	RR = 2,59
Karcinom prostaty	RR = 3,33	Karcinom prostaty	RR = 4,65
		Maligní melanom	RR = 2,58
		Kolorektální karcinom	RR = 4,11
		Karcinom prsu u muže	6%

s vysokým celoživotním rizikem vzniku nádorů prsu (kolem 85%), karcinomu vaječníků (kolem 40%), s menší pravděpodobností pak se vznikem nádorů zažívacího traktu, prostaty a maligního melanomu^{25, 26}) (tab. 6). Pokud jde o **ženy, kde dosud nebyl karcinom prokázán** a hovoříme pouze o možnostech profylaxe, pak je třeba změnit náhled na ženy s mutacemi genů *BRCA1* a *BRCA2* jako na pacientky se symptomatologií na genetické úrovni, byť klinicky asymptomatické. Žena sama se musí rozhodnout, jaké riziko je ochotna akceptovat, přičemž lze nabídnout:

- systematickou dispenzarizaci znamenající de facto čekání na karcinom
 - hormonální depleci bilaterální adnexektomií též v rámci prevence ovariálního karcinomu, ale s možností nežádoucích důsledků a s potřebou HRT (dávky hormonů by měly být nižší než přirozené bez adnexektomie a neměly by zvyšovat riziko ca prsu)
 - bilaterální subkutánní mastektomie s implantáty, při níž je však dispenzarizace také nutná, riziko výrazně sníženo (na 1%), diagnostika ztížená, jen UZ a MR
 - bilaterální mastektomie s rekonstrukcí prsů de novo lalokovými plastikami, kde jde o velmi rozsáhlý operační výkon
- Doporučení nelze uzavřít paušálně. Zatímco diagnostické metody mohou být algoritmizovány a standardizovány, **léčebné metody zůstanou vždy otázkou nabídky možností a individuální volby s vážením všech typů rizik, postojů, přání a samozřejmě i věku a perspektiv pacientky nebo klientky.** Pozitivně testovaným mužům lze nabídnout dispenzarizaci ve specializovaných centrech a navrhnout prevenci dle typu mutace.

Návrh úpravy životosprávy

Z hlediska životního stylu neexistují pro nosičky mutací žádná specifická opatření, jejichž dodržování by snižovalo penetraci genů *BRCA1* a *BRCA2*. Vhodné je proto vystříhat se všech snadno ovlivnitelných rizikových faktorů. Pravidelná fyzická aktivita je v běžné populaci spojena se sníženým rizikem vzniku karcinomu prsu¹⁵). Také ženy, které konzumují alkohol v menším množství, onemocní s menší pravděpodobností než ženy se spotřebou vyšší¹⁶). Kouření je závažným onkologickým rizikem a v nedávné práci publikované v roce 2001 bylo zjištěno zvýšené riziko nádorů prsu právě u kuřáček z rodin s pozitivní rodinnou anamnézou nádoru prsu¹⁷).

Z hormonálních faktorů je třeba diskutovat otázku nasazení hormonální substituční léčby a orálních kontraceptiv. Hormonální substituční léčba podávaná v délce pěti let nevyšla v jediné publikované studii riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací, které ve věku mezi 35 až 40 lety podstoupily profylaktickou adnexektomii¹⁸). Zatížení žen exogenními estrogény je totiž nižší než odpovídající expozice endogenním pohlavním hormonům v případě, že by ženy tento zázrak nepodstoupily. Zcela opačná situace nastává v případě, kdy je

tato léčba podávána v době nástupu fyziologické menopauzy nebo protražované po dobu delší než pět let. V tomto případě již dochází ke zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu, a proto v těchto indikacích není vhodné podávat hormonální substituční léčbu¹⁹).

Vliv hormonální antikoncepce na riziko vzniku karcinomu vaječníků u mladých nosiček mutace v *BRCA1* nebo *BRCA2* genu bylo zjišťováno ve dvou studiích s protichůdnými závěry^{20, 21}). Lépe designovaná studie s dobře vyváženými skupinami nemocných neprokázala

protektivní efekt hormonální antikoncepce na snížení incidence nádorů ovaria²⁰). A naopak, ve dvou dosud publikovaných studiích zvyšovala hormonální antikoncepce riziko vzniku nádoru prsu^{22, 23}).

Dispenzarizace žen ve specializovaných centrech

Sekundární prevence je jednou z možností, jak snížit mortalitu na nádorová onemocnění. V případě nádorových onemocnění vzniklých na podkladě mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* je u žen nezbytné aktivně pátrat po karcinomech prsu, vaječníků a po kolorektálním karcinomu. Dispenzarizační schémata musí zohlednit vysokou incidenci malignit v této populační skupině a také nižší věk výskytu těchto malignit¹⁴).

Vyšetřování zobrazovacími metodami pro diagnostiku nemocí prsu u žen s prokázanou genovou mutací se může odehrávat pouze ve specializovaném diagnostickém centru, které má mnohaletou zkušenost s vyhodnocováním mamografií, a rovněž častou zkušenost s ultrasonografií prsu zejména mladých žen a které splnilo podmínky akreditace pro pracoviště provádějící screening stanovené Komisí odborníků pro mamární diagnostiku (KOMD) Radiologické společnosti ČSL JEP. Pracoviště musí být schopno zajistit vyšetření magnetickou rezonancí. Kvalita přístrojového vybavení v případě **mamografie** musí odpovídat normám dle zákona č.18/97 (Atomového zákona) a vyhovovat tak i akreditačním podmínkám. Do standardu vybavení se počítá **ultrazvukový přístroj** se speciálním softwarem pro měkké tkáně aktuálně dostupné nejvyšší kvality a s výkonem vyšetřovací sondy 8 – 12 MHz. Pracoviště určené pro screening přenašeček mutace bude úzce spolupracovat se specializovaným klinickým centrem, kde bude

Tab. 7.: Doporučené dispenzarizační schéma pro zdravé ženy- nosičky mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*:

Vyšetření	Od věku	Frekvence
Samovyšetřování prsů	21	1x měsíčně
Klinické vyšetření prsů	21	1x 6 měsíců
Ultrazvuk prsů	21	1x 6 měsíců
Mamografie	30	1x rok
MRI prsů	21	1x rok
UZ břicha + TVUZ	21	1x 6-12 měsíců ¹⁾
Nádorové markery CA 125, CEA, CA 15.3	21	1x rok ¹⁾
Hemokult	45	1x rok
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Kožní vyšetření	21	1x rok

¹⁾ u žen do 35 let věku a po adnexektomii 1x ročně, u žen po 35 letech věku bez adnexektomie 1x 6 měsíců

příslušná klientka vedena. Pracoviště musí být schopno poskytnout stále stejný a spolehlivý diagnostický standard v perspektivě mnoha let.

Dispenzární schéma (tab. 7). bylo vypracováno na základě přízpůsobení dispenzárních schémat zahraničních pracovišť českým podmínkám. Prvním požadavkem na dispenzarizované ženy je provádění samovyšetřování prsů. Klinická vyšetření prsů a další vyšetřovací metody – ultrazvuk prsů, magnetická rezonance prsů a stanovení nádorových markerů – je doporučeno provádět v 6-12 měsíčních intervalech od 21 let věku. Zařazení magnetické rezonance prsů bylo diskutováno z mnoha hledisek. Jedná se o zcela nejcitlivější metodu detekce nádorů prsu²⁴), ovšem s relativně nižší specifičtostí, tedy s nutností častěji verifikovat suspektní léze. Pro zařazení tohoto vyšetření do rutinní praxe bude zřejmě na vybraných pracovištích nezbytné doplnit technické vybavení a zaškolení lékařů v interpretaci MRI vyšetření prsů. Od 30 let věku je vhodné zařadit mamografii jakožto standardní metodu detekce karcinomu prsu, ke které je možné vztahovat výsledky ultrazvuku a MRI prsů (tab. 7.).

Detekce karcinomu ovaria

Časná detekce karcinomu vaječníků je obtížná. Podobně jako ve všeobecné populaci lze využívat kombinace ultrazvukového vyšetření vaginální sondou s barevným dopplerem a nádorového markeru CA 125. Vyšetření jsou doporučena provádět od 21 let věku v 6-12 měsíčních intervalech (tab. 7.). V rámci gynekologického vyšetření je nutný i odběr na onkologickou cytologii.

Harmonogram vyšetření je nutné individualizovat dle dosavadního nálezu. Jako hlavní postup se doporučuje od 21 let gynekologické vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku jednou ročně, později dvakrát ročně. V 35 letech po ukončení reprodukce je vhodné diskutovat vhodnost preventivní adnexektomie a v případě odmítnutí zákroku podpis negativního reverzu pacientkou. Je nutné, aby byla informována o tom, že i při všech prováděných screeningových vyšetřeních může být časný záchyt nádoru ovaria problematický. Je nutné ženu informovat podrobněji o možných problémech po provedení adnexektomie a o možnosti hormonální substituce, pokud to bude potřebné.

Gynekologové se přiklání k možnosti podávání hormonální antikoncepce mladým ženám, a to i přes skutečnost, že a) v literatuře není konsistentně prokázán kladný efekt na snížení rizika vzniku nádorů ovaria v této subpopulaci žen (dvě publikované studie se různí v závěrech, lépe designovaná studie prospěch neprokazuje²⁰), a že b) hormonální antikoncepce byla ve dvou dosud zveřejněných studiích spojena s vyšší incidencí karcinomu prsu^{22, 23}).

Při vyšetření ultrazvukem by mělo být standardně doplněno **vyšetření parenchymových orgánů břicha** a okolí velkých cév (časté kombinace mutací genů *BRCA 1* a *BRCA2* s jinými tumory).

Zvýšené riziko vzniku kolorektálního karcinomu^{25, 26}) je skriningovým programem zohledněno a předpokládá se provádění hemokultu jednou ročně od 45 let věku a provádění kolonoskopie jednou za tři roky od 45 let věku (tab. 7).

Chemoprevence

U populace žen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu, bez zohlednění mutačního stavu genů *BRCA1* a *BRCA2*, bylo testováno několik skupin chemopreventivních léčiv. Retinoidy neprokázaly odpovídající účinnost při prevenci metachronního karcinomu prsu u žen po odstranění časného stádia karcinomu prsu²⁷). Na základě výsledků epidemiologických studií lze považovat inhibitory cyklooxygenáz za perspektivní chemopreventivní léky²⁸). Dosud však nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií, které by jejich nasazení v této indikaci opravňovaly. Podání fytoestrogenů nemělo u rizikových žen vliv na incidenci karcinomu prsu²⁸). Důkazy o efektivitě chemoprevence selektivními modulátory estro-

genních receptorů u hereditárních forem nádorů jsou pouze útržkovité. V jediné publikované case – control studii bylo nasazení tamoxifenu po operaci pro karcinom prsu u nosiček mutace provázáno snížením rizika vzniku metachronního karcinomu prsu o 75%²⁹). Subanalýza 19 osob s hereditárními nádory vzniklými u účastnic studie NSABP P-01 ukazuje na efektivitu chemoprevence tamoxifenem u nádorů vzniklých na podkladě mutací genu *BRCA2* (RR = 0.38), nikoliv však na podkladě mutace *BRCA1* (negativní efekt chemoprevence, RR = 1.67)³⁰). Jde o velmi malou studii a její závěry je možné považovat pouze za orientační.

Pro ženy s hereditárním rizikem vzniku karcinomu prsu jsou ve světě otevřeny tři randomizované studie, ve kterých je účinnost chemoprevence ověřována. Jde o placebo kontrolované studie, v intervenčních větvích je vždy LHRH analog gosere-lin podáván současně s raloxifenem (studie RAZOR), nebo tibolonem (studie TIZER), nebo ibadronátem (studie GISS). Naším ženám je tedy možné navrhnout chemoprevenci selektivními modulátory estrogenních receptorů, perspektivou zůstává otázka jednání o účasti našich pracovišť v mezinárodních, výše uvedených studiích.

Profylaktické chirurgické výkony

Další z možností, která může být pozitivně testovaným zdravým ženám nabídnuta, je profylaktická bilaterální mastektomie nebo profylaktická adnexektomie.

Profylaktická adnexektomie je výkon¹⁸), který snižuje u nosiček mutací genu *BRCA1* a *BRCA2* incidenci karcinomu ovarii o 97% a karcinomu prsu o 50%. Přibližně u 3% žen po adnexektomii dochází ke vzniku tzv. ovarian-like karcinomu, který má stejné biologické chování jako epitelální ovariální karcinom. Snížení incidence mamárního karcinomu je důsledkem snížení estrogenní stimulace mléčné žlázy po adnexektomii. Optimální věk k provedení tohoto výkonu se pohybuje mezi 35-40 lety, neboť v tomto věku strmě stoupá incidence dědičně podmíněného ovariálního karcinomu. Po adnexektomii je možné krátkodobě podávat hormonální substituční léčbu bez rizika zvýšení incidence karcinomu prsu. Druhým výkonem v oblasti adnex, který snižuje incidenci karcinomu vaječníků specificky u nosiček mutací genu *BRCA1* o 63%, je tubální ligace³⁰). Vzhledem k nepoznanému efektu na incidenci karcinomu prsu a neúčinnosti u *BRCA2* pozitivních nosiček však tento výkon nebude zařazen do navrhaných postupů.

Bilaterální profylaktická mastektomie⁶) je výkon, který snižuje incidenci karcinomu prsu o 90-95%. Reziduální 5-10% riziko onemocnět karcinomem prsu je způsobeno nemožností kompletní odstranění prsní žlázy. U přibližně poloviny žen jsou nutné další menší operace, aby kosmetický efekt rekonstrukčního výkonu byl optimální. Hejboerova studie prokazuje, že odstraněním žlázy a bradavky mastektomií významně snižuje v prvních 3 letech po mastektomii výskyt invazivního karcinomu u této skupiny pacientek (u 63 pacientek neoperovaných se vyskytlo v prvních 3 letech studie 8 karcinomů, proti žádnému výskytu u pacientek po mastektomii)³¹).

Mastektomie se jeví zatím jako nejúčinnější preventivní metoda, jak u této skupiny pacientek zabránit rozvoji onemocnění. Vzhledem k mutilujícímu charakteru mastektomie považujeme následnou rekonstrukci prsu za nedílnou součást péče u většiny pacientek. Rekonstrukce by měla proběhnout buď okamžitě v jedné době s mastektomií anebo co nejdříve po mastektomii (1-3 měsíce). Z preventivních chirurgických výkonů na parenchymu prsu lze uvažovat o

- provedení subkutánní mastektomie s primární nebo sekundární rekonstrukcí (zachován dvorec s bradavkou)
- nebo o kůži šetřící mastektomii s primární rekonstrukcí (areolomamilární komplex je v resekatu).

Možnosti rekonstrukčních metod jsou široké, spočívají buď – v rekonstrukci živou tkání

– laloky podbřišku – TRAM nebo DIEP- asi 90% zákroků, rekonstrukce pomocí m. latissimus dorsi - asi 5% zákroků

– v použití silikonových protéz (5% rekonstrukcí) – plněně silikonem, fyziologickým roztokem nebo kombinovaně Vlastní mastektomie (ať již kůži šetřící mastektomie, subkutánní mastektomie s pexí nebo bez ní) by měla být provedena na klinice plastické chirurgie, protože může být součástí rekonstrukce, nebo by měla být vzhledem k následující rekonstrukci vhodně navržena.

Pokud by byla indikována disekce axilárních uzlin, navrhuje se provést tuto spolu s mastektomií na příslušném onkologickém pracovišti, nejlépe opět po konzultaci s klinikou plastické chirurgie.

Oba typy rekonstrukce jsou hrazeny pojišťovnou, vzhledem finančnímu limitu ZUM je určitá delší čekací doba na implantáty.

Dispenzarizace mužů ve specializovaných centrech

Mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* je nezbytné testovat také u mužů. Jednak mohou mutaci těchto genů přenést na své potomky, jednak jsou sami ohroženi zvýšeným rizikem některých malignit^{25, 26}). Riziko onemocnění karcinomem prsu není zdaleka tak vysoké jako u žen (6% celoživotně), z hlediska úplného zvládnutí problému je však nutno se věnovat i tomuto aspektu.

V diagnostice mužské prsní žlázy může významné místo zastávat palpační vyšetření. U dospívajících chlapců a mladých mužů se někdy objevuje fyziologická přechodná gynekomastie, která může pohmatový náález komplikovat. Dalším obdobím, kdy se velmi často objevuje gynekomastie, je věk 50–80 let, kdy se dle statistik může objevit až u 25% nebo dokonce u 65% mužů.

Muži nesoucí mutovaný gen *BRCA1* mají přibližně 4x vyšší riziko onemocnění kolorektálním karcinomem a 3x vyšší riziko onemocnění karcinomem prostaty než muži bez této mutace. Mutace genu *BRCA2* je spojena s některými malignitami gastrointestinálního traktu, karcinomem prostaty a maligním melanomem (tab. 6.). Specifický dispenzární program sekun-

dární prevence těchto malignit pro pozitivně testované muže zahrnuje provádění hemokultu jednou ročně od 45 let, kolonoskopie jednou za tři roky od 45 let, stanovení PSA, vPSA a CEA jednou ročně od 45 let a vyšetření per rektum jednou ročně také od 45 let (tab. 8).

Tab. 8.: Doporučené dispenzární schéma pro zdravé muže- nosiče mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*:

Vyšetření	Od	Frekvence
Samovyšetření prsů	20	1x 3 měsíce
Hemokult	45	1x ročně
CEA, CA 19.9., PSA, vPSA	45	1x ročně
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Vyšetření per rektum	45	1x ročně
UZ břicha	45	1x ročně
Kožní vyšetření	21	1x ročně

Závěr

Karcinom prsu a vaječnicků vzniká u přibližně 5-10% žen na podkladě zárodečných mutací některých genů. Mutace onkogenových genů *BRCA1* a *BRCA2* je zodpovědná za přibližně polovinu těchto hereditárních forem nádorů. Rodiny s hereditárním výskytem těchto nádorů vyžadují specifickou péči ve specializovaných centrech (tab. 9.). Cílem tohoto pracovního panelu bylo vytvoření pravidel pro indikace genetických vyšetření, jejich interpretace a definice možností péče o pozitivně testované osoby. Cílem každého lékaře, který pečuje o ženy s karcinomy prsu a vaječnicků, by mělo být nejen odpovídající zvládnutí chirurgické, radiační nebo systémové léčby vlastního nádoru, ale také provedení genetického vyšetření u všech indikovaných žen, neboť přínos tohoto testování pro zdravé i nemocné osoby je zcela zřejmý.

Tab. 9.: Specializovaná centra péče o rodiny s hereditárním výskytem karcinomu prsu a vaječnicků.

<p>Masarykův onkologický ústav Brno, 656 53, Žlutý kopec 7, Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů. Vedoucí pracoviště: prim. MUDr. Lenka Foretová, foretova@mou.cz, tel. 54313 6907. Toto pracoviště se skládá z</p> <ul style="list-style-type: none"> ● genetické ambulance-je součástí Kliniky komplexní onkologické péče MOU, poskytují genetické poradenství pro podezření na jakoukoliv dědičnou formu nádorových onemocnění. Genetické vyšetření je na objednání, objednání je možné na telefonním čísle 54313 6900, 6901, 6907 a 6911. Žádanka ke genetickému vyšetření je potřebná. ● klinické molekulárně genetické laboratoře specializované na testování <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> genů. Tato klinická laboratoř prochází každoročně mezinárodní kontrolou kvality (European Molecular Genetics Quality Network). Hodnocení je na nejvyšší úrovni. ● specializované léčebně preventivní ambulance pro rizikové ženy (54313 6911)
<p>Komplexní onkologické centrum, U nemocnice 2, Praha 2, 128 08 Vedoucí programu: prim. MUDr. Eva Helmichová, CSc.. Toto pracoviště se skládá z</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ambulance pro osoby se zvýšeným rizikem nádorových onemocnění- poskytují genetické poradenství pro podezření na jakoukoliv dědičnou formu nádorových onemocnění. Genetické vyšetření je na objednání, objednaní je možné na telefonním čísle 272930384, 272930381 nebo emailem onkologie@seznam.cz. Žádanka ke genetickému vyšetření je vhodná. ● specializované léčebně preventivní ambulance pro rizikové ženy (272930381)
<p>Klinické molekulárně genetické laboratoře specializované na testování genů <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>p53</i>, <i>K-Ras</i> jsou součástí Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK. Vedoucí laboratorního programu: As. MUDr. Petr Pohlreich, CSc. Také tato klinická laboratoř se zařadila do každoročního mezinárodního programu kontroly kvality (European Molecular Genetics Quality Network).</p>
<p>FN Motol, V úvalu 84, Praha 5, 158 00, Ústav biologie a lékařské genetiky. Přednosta prof.MUDr.P.Goetz, CSc., lékař odpovědný za problematiku onkogenetiky MUDr.V.Krutílková, tel. 22443 3550, i-mail vera.krutilkova@lfmotol.cuni.cz</p> <ul style="list-style-type: none"> – genetická ambulance – součást genetických ambulancí ÚBLG FNM, subspecializace na problematiku dědičnosti onkologických onemocnění, genetické poradenství při podezření na jakýkoliv typ dědičné nádorové predispozice dr.Krutílková. Genetické vyšetření je na objednání, tel. 22443 3564, 3550. – molekulárně genetické vyšetření – k testování mutací genů <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i> využíváme akreditovanou laboratoř MOU v Brně – v naší molekulárně genetické laboratoři provádíme testování mutací v genu <i>p53</i> a mismatched repair genech (MLH1, MSH2, MLH6) – specializovaná léčebně preventivní péče pro rizikové osoby – je zajišťována ve spolupráci s klinikami FN Motol

1. Rebbeck T.R.: Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. *Cancer* 86, 1999, 2493-2501
2. Vahteristo P., Eerola H., Tamminen A. et al.: A probability model for predicting *BRCA1* and *BRCA2* mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 84, 2001, 704-708
3. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D.: The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 28, 1993, 115-120
4. Peshkin B.N., DeMarco T.A., Brogan B.M. et al.: *BRCA1/2* testing: complex themes in result interpretation. *J Clin Oncol* 19, 2001, 2555-2565
5. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D. et al.: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 52, 1993, 678-701
6. Eisen A., Rebbeck T.R., Wood W.C. et al.: Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer. *JCO* 18, 2000, 1980-1995
7. Eerola H., Vahteristo P., Sarantaus L. et al.: Survival of breast cancer patients in *BRCA1*, *BRCA2* and Non-*BRCA1/2* breast cancer families: A relative survival analysis from Finland. *Int J Cancer* 93, 2001, 368-372
8. Foulkes W.D., Chappuis P.O., Wong n. et al.: Primary node negative breast cancer in *BRCA1* mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol* 11, 2000, 307-313
9. Egawa C., Miyoshi Y., Takamura Y. et al.: Decreased expression of *BRCA2* mRNA predicts favorable response to docetaxel in breast cancer. *Int J Cancer* 95, 2001, 253-259
10. Pierce L.J., Strawdean M., Narod S.A. et al.: Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline *BRCA1/2* mutations. *J Clin Oncol* 18, 2000, 3360-3369
11. Gaffney D.K., Brohet R.M., Lewis C.M. et al.: Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *Radiother Oncol* 47, 1998, 129-136
12. Lakhani S.R., Jacquemier J., Sloane J.P.: Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving *BRCA1* and *BRCA2*. *J NCI* 90, 1998, 1138-1145
13. Blanchard D.K., Hartmann L.C.: Prophylactic surgery for women at high risk for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 1, 2000, 127-134
14. Goodwin P.J.: Management of familial breast cancer risk. *Breast Canc Res Treat* 62, 2000, 19-33
15. Bernstein L., Ross R.K., Lobo R.A. et al.: The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br J Cancer*, 55, 1987, 681-685
16. Key T.J., Verkasalo P.K., Banks E.: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2, 2001, 133-140
17. Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Graham S.: Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 276, 1996, 1494-1501
18. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al.: Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 346, 2002, 1616-1622
19. Anonymous: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350, 1997, 1047-1059
20. Modan B., Hartge P., Hirsh-Yechezkel G. et al.: Parity, Oral Contraceptives, and the Risk of Ovarian Cancer among Carriers and Noncarriers of a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *N Engl J Med* 345, 2001, 235-240
21. Narod S.A., Risch H., Moslehi R. et al.: Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 339, 1998, 424-428
22. Ursin G., Henderson, B.E., Haile W.R. et al.: Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with *BRCA1/BRCA2* mutations more than in other women? *Cancer Res* 57, 1997, 3678-3681
23. Grabick D.M., Hartmann L.C., Cerhan J.R. et al.: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer. *JAMA* 284, 2000, 1791-1798
24. Warner E., Plewes D.B., Shumak R.S.: Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography, and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19, 2001, 3524-3531
25. Hughes K.S., Papa M.Z., Whitney T. et al.: Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. *Cancer* 86, 1999, 2502-2516
26. The Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer Risks in *BRCA2* Mutation Carriers. *J NCI* 91, 1999, 1310-1316
27. Veronesi U., De Palo G., Marubini E.: Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J NCI* 91, 1999, 1847-1856
28. Arun B., Hortobagyi G.N.: Progress in breast cancer chemoprevention. *Endocr Relat Cancer* 9, 2002, 15-32
29. King M.C., Wieand S., Hale K.: Tamoxifen use reduces breast cancer risk in *BRCA2* positive women. *JAMA* 286, 2001, 2251-2256
30. Narod S.A., Sun P., Ghadirian P. et al.: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case control study. *Lancet* 357, 2001, 1467-1470
31. Meijers-Heijboer E.J., Verhoog L.C., Brekelmans C.T.M. et al.: Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Lancet* 355, 2000, 2015-2020

jubileum

K ŽIVOTNÉMU JUBILEU prof. MUDr. EUDOVÍTA JURGU, DrSc.

Prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., sa narodil 17. júla 1943 v Bratislave. Pochádza z rodiny univerzitného profesora. V roku 1967 promoval na LF UPJŠ v Košiciach so samými výbornými. V priebehu štúdia na LF externe študoval na Prírodovedeckej fakulte UPJŠ fyziku a chémiu, rovnako s výborným prospechom. Jeho študijné výsledky boli ocenené tým, že ešte počas štúdia v roku 1966 bol menovaný asistentom na Katedre patofyziológie a experimentálnej patológie u prof. Rudolfa Korca, DrSc. Špecializáciu I. stupňa z rádioterapie vykonával v roku 1972, II. stupňa v roku 1976. V roku 1980 získal nadväzovú špecializáciu z klinickej onkológie. V roku 1997 získal „Certifikát na vykonávanie chemoterapie, hormónoterapie a bioterapie (SPAM Bratislava). Zavŕšením klinickej erudície prof. Jurga bolo úspešné vykonanie ESMO Examination in Medical Oncology 2002, na základe čoho bol certifikačnou komisiou zvolený za „Certified ESMO Member“.

V roku 1977 obhájil na LF UJEP v Brne kandidátsku dizertačnú prácu. V roku 1979 bol na základe riadneho habilitačného konania menovaný docentom. Prof. Jurga mal šťastie na vynikajúcich učiteľov. V oblasti klinickej práce získal veľa skúseností od ě prof. MUDr. Eugena Kunštada, DrSc. V oblasti teoretickej vývoje prof. Jurga významne ovplyvnil hlboko vzdelaný, precízny vedec a pedagóg, ě doc. MUDr. Miroslav Klvaňa, CSC. V roku 1996 inauguroval na LF MU v Brne a v roku 1997 bol menovaný profesorom. V roku 2001 obhájil doktorskú dizertačnú prácu a získal vedeckú hodnosť doktora lekárskych vied. V rokoch 1967–1996 pôsobil na Rádiologickej klinike / Klinike rádioterapie a onkológie LF UPJŠ v Košiciach v rôznych funkciách (vedecký asistent, odborný asistent, docent, vedúci oddelenia, prednosta kliniky). Od roku 1996 je prednostom Onkologickej kliniky FNŠP a FZ a SP Trnavskej univerzity. Za necelých 6 rokov vybudoval z bývalého Rádioterapeutického oddelenia FNŠP prosperujúcu Onkologickú kliniku FNŠP s veľmi dobrou kvalifikačnou štruktúrou, ktorá poskytuje modernú protinádorovú chemoterapiu, hormónoterapiu, bioterapiu a rádioterapiu povrchovo a polohľbkovo uložených nádorov.

Prof. Jurga úspešne riešil 4 výskumné úlohy štátneho plánu technického rozvoja v priamej nadväznosti na komplexný program „Zhubné novotvary“ v rámci RVHP. Úspešne vyriešil tiež viaceré grantové úlohy KEGA a VEGA MŠ SR.

Publikoval 156 odborných a vedeckých prác. V roku 1978 dostal cenu Slovenskej lekárskej spoločnosti za práce publikované v časopise *Neoplasma* a v roku 1994 obdržal cenu SLS za publikačnú činnosť v oblasti chemoterapie. Vo svojich prácach sa venoval monitorovaniu priebehu antineoplastickej liečby pomocou nádorových markerov, včasnej detekcii nádorovej invázie heparu a skeletu, monitorovaniu toxicity kombinovanej terapie zhubných nádorov (kardiotoxicita, nefrotoxicita, hepatotoxicita, dreňová toxicita). Prof. Jurga ako prvý v bývalej ČSFR zostavil vlastný počítačový program ROCK III pre hodnotenie validity vyšetrovaní na základe metód rozhodovacej analýzy. Táto metóda bola bázou pre zostavenie tabulárnych prehľadov optimálnych a vhodných markerov a testov pre včasnú detekciu toxicity protinádorovej liečby. Tieto prehľady doplnil optimálnymi operačnými bodmi (cut-off points) markerov a testov, pri ktorých sú hodnoty senzitivity a špecificity v jednotlivých stratifikovaných skupinách chorých najvyššie. Súčasne sa venoval metódam optimalizácie kombinovanej rádioterapie. V tejto oblasti sa mu podarilo vytvoriť školu nadväzujúcu na tradíciu jeho pôvodného pracoviska obohatenú rozvinutím metód monitorovania nádorovej odpovede a toxicity liečby. Z poverenia MZ SR skúšal viaceré novšie cytostatiká, vrátane tzv. registračných triálov. V posledných rokoch bol hlavným investigátorom početných medzinárodných kľúčových triálov III.

Prof. Jurga je od roku 1994 aktívnym členom „The New York Academy of Sciences“. V rokoch 1997–2002 bol nominovaný od almanachu „Who's Who in the World“, „Who's Who in Science and Engineering“, „Who's Who in Medicine and Health Care“ (New Providence, NY USA). Súčasne bol v rokoch 1998–2002 nominovaný do „Dictionary of International Biography“, „2000 Outstanding People of the 20th Century“, „2000 Outstanding Intellectuals of the 20th Century“, „2000 Outstanding Scholars of the 20th Century“, „International Man of the Year“ – International Biographical Centre, Cambridge. Poslednou nomináciou je „The Europe 500 Leaders for the New Century“ – Barons Who's Who, Irvine, CA USA.

Pevná viera v trvalé hodnoty, dobre známy kladný vzťah prof. Jurga k aktívnemu športovaniu (kondičné posilňovanie, plávanie, cyklistika, tenis, lyžovanie) dopĺňané relaxačnými aktivitami, na ktoré odborné dohliada jeho manželka prispievajú k optimizmu, zanietenosti a vytrvalosti jubilanta pri plnení náročných úloh klinickej praxe, pregraduálnej a postgraduálnej výučby a výchovy i aplikovaného výskumu.

SEVERSKÁ RAPSODIE. STOCKHOLM 2002

HORVÁTH T. A.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO,
KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE

Souhrn: Některé aspekty inovace v hrudní problematice.

Klíčová slova: hrudní onkologie, plicní chirurgie, novinky

Summary: Thoracic medicine issue, some aspects of innovation.

Keywords: Thoracic Oncology, Pulmonary Surgery, News

LARGO – Creative unity

Jedenáct a půl tisíce specialistů všech aspektů pneumologie - od molekulární biologie přes laboratorní, interní, onkologické, endoskopické, torakoskopické a chirurgické aspekty problematiky až k epidemiologii a globální organizaci oboru. Stovka států z pěti kontinentů. To byl Annual Congress European Respiratory Society Stockholm, September 14-18, 2002 v atmosféře nejteplejšího a nejsuššího léta, které zde bylo zaznamenáno, a v klimatu probíhajících jednání o spojení Evropské respirační společnosti (ERS), American Thoracic Society (ATS) a Asijsko-pacifické hrudní společnosti (APTS).

Pod taktovkou Marca Zeltera (F) Kjella Larssona (SE) a Williama MacNee (UK) zaznělo celkem 3914 odborných sdělení v 401 sekcích (až 30 paralelně), které doplňovala pestrá nabídka technologií a farmaceutických produktů předních světových firem a završoval rozkošný společenský program. Vládl zde řád, soulad a klid.

Odborný rozlet ještě umocnili hospicové v univerzitní nemocnici, pracovní konzultace v Karolinska Institutet a návštěva staroslavné Uppsaly. V polyfonii těchto rozměrů rezonuje řada pozoruhodných proudů.

Přirozeně jsem se soustředil na pneumo- a onkochirurgický aspekt problematiky a jeho harmonické včlenění do galerie úlovek z informační exploze prezentací - čím dál tím více se prolínajících a spřízněných subspecializací oboru. Relata refero.

ALLEGRO – Focus on early management

Vystihnout onkochirurgicky podstatné - od molekulární a CT diagnostiky k procedurám videoasistované hrudní chirurgie (VATS), výhodám endoskopických metod, ambulantní léčbě pneumotoraxu, otázkám radikální operability v pneumoonkochirurgii, přednostem a handicapům fotodynamické léčby (PDT), k novým postupům volumreduktivní operativy (LVRS), soutěži mediastinoskopie (MSK) a endobronchiální ultrasonografie (EBUS), až k plicní transplantologii - je lehké jako chytat ryby v Norrström u Královského paláce: Čím dříve, tím lépe.

V tendencích pneumoonkologie dominuje časná diagnostika a léčba. Otázka již nezní ano, či ne. Zní: Jak nejlépe? S radostí cituji Heinricha D. Beckera (Bochum D): *Tato metodologie změnil v následujících pěti letech tvář oboru.* Tím zdaleka netvrdím, že gigantické úkoly, které stojí před virtuózy chemo- či radioterapie v prostředí planetární epidemie onemocnění nádorem plic jsou menší. Ale tyto jsou již zde. Oficiální vlak EARLY DIAGNOSIS AND THERAPY teprve vyjíždí. Usedajíc mezi otužilými dělníky jeho trati přes močály pochybností v jednom kupě zjišťují, že šrámy z odstřelů skal a mozoly ze sypaní naspů již nebolí. Teď jsou to vztahy prověřené ohněm a anatomická sedadla rychlíku.

Molekulární diagnostika

Koncentrátem soudobých znalostí byl referát Pamelie Rabbitts (Cambridge, UK) v rámci Assembly Symposium Early lung cancer detection. Je potěšením slyšet z povolaných úst deklaraci nutnosti znalostí „přirozeného“ chování nemoci v pestré variabilitě nejrůznějších prostředí, rostoucí počet průkazů genových mutací v rizikovém terénu, ale zároveň pravděpodobnou existenci jenom několika málo změn klíčových, existenci molekulárně-biologických korelátů změn v centrální bronchiální intraepiteliální neoplazii (IEN) se změnami v periferní atypické adenomatozní hyperplazii (AAD), potvrzení 3p21 delecce jako časného signálu

a 80% ztráty heterozygoty 8p21 v rizikových lézích. Proč by vlastně také ne, když fundamentální molekulární mechanismy kontrolující buněčný cyklus, jsou v průběhu evoluce vysoce konzervované a fungují stejným způsobem u kvasinek, hmyzu, rostlin, zvířat i u člověka. Není tomu ještě ani rok co se po pódiu Concertus ve Stockholmu společně prošli Leland Hartwell (Seattle, WA, USA), Tim Hunt (South Mimms, UK) a Paul Nurse (London UK), aby za důkazy o tomto tvrzení společně převzali Nobelovu cenu.

CT diagnostika

Sledovat projev a výsledky Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) Claudie Henschke (USA) je zvláštním prožitkem. Kdo není stržen výsledky této Newyorčanky, musí podlehnout fascinující invenci její pozitivní reakce na kritiku. Postoj k plicnímu uzlu (peripheral pulmonary nodule - PPN) diagnostikovanému počítačovou tomografií klasifikuje veskrze racionálně:

Každá ze tří druhů lézí - solidní, semisolidní, non-solidní - může být maligní. Kdo diagnostikuje, dostane se na rozcestí - konzervativní versus invazivní. Claudia nevidí důvod k rozpakům, tím méně ke sporům. Volba cesty záleží na technickém vybavení a daných podmínkách. Poctivě úsilí vede k pravdě. Schema je jednoduché: Diagnostik: hledej, nalezněš, studuj. 2. Prognostik: nalezněš-li, sleduj a predikuj. 3. Unigostik: nalezněš-li, odstraň, analyzuj. Takže takto: diagnóza a časná intervence anebo diagnóza a odložená intervence. Výhody a nevýhody obou jsou zřejmé a validní informace žádoucí.

Endoskopie

Časnou validní autofluorescenční diagnostiku v centrálních dýchacích cestách, nevyhnutelně doplňuje PDT. Když evropský kongres a PDT, tak Franz Stanzel (Muenchen-Gauting, D) o časných lézích a Keyvan Moghissi, dnes už legenda britské hrudní chirurgie, (East Yorkshire, UK) o lézích pokročilých. Keyvan nezůstává nic dlužen pověstné klasické eleganci svého projevu, která se mi vryla do paměti již ve Freiburgu (D) v r. 1988.

U časně i paliativní PDT je zřejmé, že nejde o experimentální, ale již zavedené terapeutické postupy.

Pneumochirurgie

Pneumothorax: Marc Noppen (Brussels, B) referuje ve své práci o léčbě spontánního pneumothoraxu (SPNO): Lze řešit ambulantně. Prostá manuální aspirace je úspěšná v 60-70 % případů. Je metodou volby.

V 25% je únik vzduchu z plic způsoben prasknutím buly, zbylých 75% jde na vrub pleuroporózy a elastofibrózy, tj. kvality pojiva. Náročným kamenem léčby je technika pleurodéz. Že to není jenom doménou klasické chirurgie pleury anebo VATS procedur, prokázal ve své brilantní ukázce spojení metodologické dokonalosti, zhodnocení známých faktů a nového myšlení a sympaticky Jan Janssen (Nijmegen, NL).

Jeho otázka je-li torakoskopická talkáž skutečně bezpečná, má sice jednoznačnou, ale dvouřadnou odpověď: 1. Ano 2. Ale není talem jako talem. Kardinálně důležité jsou: velikost partikulí (nejméně 10m), aplikované množství (maximum 5g), terén do něhož je lék aplikován (přidružená onemocnění místní nebo celková, zánět, výpotek), technika aplikace (puďráž) anebo tekutá suspenze (slurry). Pozor na příměsi (azbest). Musíte znát přesné charakteristika talku, který aplikujete.

Resekce plic: Zajímavý pohyb lze zaznamenat ve frazeologii. Radikální resekce se dnes častěji nazývá termínem anatomická-kompletní a to ve spojení s lymfadenektomií. Tento posun nastal patrně v souvislosti s japonskými a americkými pracemi, referujícími o úspěších rozšířených segmentektomií. Válka obhájců lobektomie se zastání segmentomie zatím trvá. VATS technika se přirozeně uplatňuje v časně léčbě periferních lézí.

V souvislosti s rozšiřováním EBUS (H. D. Becker) klesá význam diagnostické MSK. V léčbě COPD experimentuje bronchologie s periferním bronchiálním stentingem (E. F. M. Wouters, Maa-

stricht, NL). Plicní transplantologie klade důraz na soustředění problematiky do center, která mají prokazatelně lepší výsledky, než nejlepší národní (státní) průměry jak informoval P. Corris (Newcastle upon Tyne, UK).

RISOLUTO – A worry free zone is anywhere you make it

Zatímco kolegové z ekonomicky silných zemí připomínají potřebu nezávislosti klinického výzkumu i klinické praxe na zájmech technologií produkujících a farmaceutických firem, „low income“ část světa zdůrazňuje více nedostatky rutinního provozu následkem nerovnoměrné nebo nespravedlivé distribuce dostupných zdrojů. Oba problémy mají společného jmenovatele, a to na nejrozličnějších úrovních: Ekonomické zájmy třetích osob prosazované, jejich více či méně tajnými exponenty ve veřejných úřadech. Není tajemstvím, že Transparency International Corruption Index (TICI) českých zemí 3.9 řadí Českou republiku na 47. místo žebříčku, tj. do zóny, kde bakšiš je normou. Nic nepoškozuje současný validní český potenciál více.

Principy, dimenze a efektivitu ryziho postoje k takovému hnoji rozpracoval ještě před Hippokratem Héaraklés, když odrazil proudy Alfeie a Peneie směrem na Augiášův chlív.

VIVACE – Practice changing challenge

Do ordinace v cihlové budově Thoraxkliniken vstupuje pětatřicetiletý Švéd, zaměstnanec světoznámé firmy. Nekuřák, kypící zdravím. Pracoval v Číně. Nyní, pověřen prací v nové filiálce, absolvoval vstupní vyšetření pro dlouhodobý pobyt v Austrálii včetně RTG plic. Na snímku je homogenní koncentrický solitární stín průměru 13 mm. Bronchoskopický náález: fyziologický. Musíme Vás operovat, zní australský verdikt. Ne! Tak doporučujeme některou z amerických nemocnic v Číně. Chci, aby mne vyšetřil švédský lékař ve švédské nemocnici, zněla odpověď... Kolega ordinuje tuberkulinový test a PET scan... Neptám se proč. Mluvili jsme o tom již předtím, když jsme se proplétali mezi stovkami studentů na kolech, scházející z hradního kopce ke 123 m vysokému architektonickému skvostu severu - katedrále v Uppsale. Do plachet Vikingů vane teď dobrý vítr. Zvyšují se počty lékařských míst o 2-3 na oddělení. Koncepce je tato: čím více nejlepších specialistů, tím méně zbytečné práce. Tím efektivnější a levnější provoz.

Švédský lékař se na chvíli obrací na mne: „Jak dlouho čeká tvůj pacient na PET vyšetření?“ „Zhruba 10 dnů,“ zní moje odpověď. „Můj o polovinu méně.“ Seveřan pokračuje: „Před tisíci lety jste už dávno uměli psát, my ještě ne. Před 500 lety jsme válčili. Před 50 lety patřila vaše země k nejmypšlejší. Teď jsme to my, ale vidím, že se to vyrovnává.“ Zdvořile se usmívám. Oba to víme: „TICI. Hrubý národní produkt.“ Gunarovi to ale nevadí: „To vyřešíte! Málem bych zapomněl dodat, co taky oba víme...“ Ptám se: „Co to je?“

„Autofluorescenční bronchoskopii SAFE jste zavedli o dva roky dřív. Jako v hokeji. Jednou vyhrajete Vy, jindy zase my. Je tu čas jít spolu!“

Kolega se obrací znovu k pacientovi a uzavírá: „S výsledky vyšetření prodiskutujeme otázky indikace k operaci, pane. Předpokládám, že to není nebezpečné,“ sděluje mu, vkládajíc do dokumentace ještě kazetu z diktafonu s nálezem. „Asistentka v evidenci vám sdělí termín příští návštěvy. Budu se těšit... Další, prosím.“ Thoraxkliniken Karolinska Sjukhuset, 9podlažní budova (dvě v podzemí) byla vybudována před pěti lety. Zvenčí je k nerozeznání od okolních cihlových staveb starých desítky let. Uvnitř nabitá personálem, hardware, software a zdravotnickou technologií. Pěstuje se tady vospělá hrudní medicína v celé šíři vyjma transplantací (ve Švédsku soustřeďuje Goeteborg). Sedmdesát hrudních specialistů všech podoborů, přibližně stejný počet učedníků. Úsměvy, pořádek. Každý má svůj úkol. Není potřeba improvizovat. Nikdo se nedívá, že indikační seminář se protahuje hluboko za hranice pracovní doby, ani nezlobí, že medici ze zadních lavic se postupně vytráčí. V průběhu semináře se nikdo nerozpakuje obědvat... Budova zahrnuje sezdoma nahoru technické zázemí a laboratoře, diagnostiku včetně CT a MRI, dvě patra pneumologická, podlaží centrálních operačních sálů, včetně intenzivní péče, patro kardiologické, poté hrudní chirurgie a kardiokirurgie, včetně ambulatorií. Bronchologie má dvě pracoviště: diagnostické a intervenční. Evidence je centrální, ze všech PC stanic je přístup k dokumentaci všech oddělení Thoraxkliniken. Z vybraných stanic pak přístup do databáze celé univerzitní nemocnice. Toto vybavení má v zájmu celou intelektuální a technologickou

šíři univerzitní nemocnice Karolinska Sjukhuset a 1000 vědců Karolinska Institutet (KI) Campus Solna přes ulici. Jedna z největších evropských lékařských univerzit současnosti byla založena v r. 1810. Má dnes 3503 zaměstnanců. Dalších 340 specialistů je zaměstnaných pouze granty.

Působí zde 293 profesorů a dalších 462 graduovaných a ctizádostivých vysokoškolských učitelů nižších šarží. Pouze výzkumu se věnuje 453 vědců s nimiž spolupracuje 795 doktorandů. V administrativě je zaměstnáno 714 osob, erudovaný laboratorní personál čítá 363 a technický štáb 603 osob. Rozpočet KI v roce 2001: 3 miliardy 75 milionů SEK tj. cca 330 mil. eur. Je pozoruhodné, že kromě finanční účasti státu, jehož příspěvek na výzkum představuje 45% a na výuku 57%, zbytek potřeb obstará v úzké spolupráci s KI nestátní sektor. U výzkumu je to: 10% firmy (tj. více než 30 mil. USD ročně), 8% Fond národního výzkumného sboru (National Research Council Founding), 21% další nejrozličnější domácí nadace, 10% zahraniční nadace a granty, posledních 6% připadá na města, soukromé osoby a ostatní veřejné a privátní zdroje. Dále se na aktivitách KI podílí řada dalších soukromých nebo poloprivátních společností, sdružených v Karolinska Institutet Holding AB například: Karolinska Innovations AB - pomáhá vědcům komercializovat jejich objevy, Karolinska Research Service AB, nakupuje a prodává produkty a služby KI, BioBrain - specializovaná konzultační společnost světa farmacie, Karolinska Education AB - stimuluje a koordinuje rutinní výuku i švédské intelektuální výboje na šesti kontinentech. Potenciál tohoto typu nese ovoce: 5 laureátů Nobelovy ceny jsou zaměstnanci Karolinska Institutet, další 3 zde studovali. Švédů je 8 milionů.

ANDANTE MAESTOSO – It is time to go together

České housle usilují v evropském orchestru o místo, které jim náleží. Je nepochybné, že mají co dát. Ale je také jisté, že potřebují nový rytmus. Zachytí ho tím lépe, čím dříve přejdou od Osudové k Ódě na radost. Nádhera duhy klenoucí se od Kongresového centra v Alvsjö nad Riddarfjärden, Královské zahrady, kosmopolitní Drottninggatan až k tak švédskému a přece tolik světovému Nobel Forum to stvrzuje.

A jestřáb Fokker 70 vzlétající z Arlandy odnáší domů jiného člověka, než jakého sem před 2 týdny přinesl. Nils Holgersson na zádech své Akky není bohatší.

Poděkování. Byla to cesta, která stála za námahu. Děkuji všem z Odborového sdružení pracujících hornictví, geologii a naftovém průmyslu, kteří ji umožnili.

Reference

1. Eur Respir J 20; Supp. 38, 2002.
2. Facts about Karolinska Institutet 2002-3. KE-AB, Stockholm, 2002.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. DB media AB, Stockholm 2001.

ZPRÁVA Z 21st. ANNUAL ESTRO MEETING V PRAZE

PETERA JIŘÍ

KLINIKA RADIOTERAPIE A ONKOLOGIE FN HRADEC KRÁLOVÉ

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) byla založena v Miláně v roce 1980 jako společnost pracovníků v radioterapii a onkologii. Jejím cílem je podpora a rozvíjení radiační onkologie ve všech jejích aspektech. Společnost si bere za úkol utváření evropského programu kvality v radiační onkologii, radiofyzice, radiační technologii a radiobiologii a stimulaci jeho využití. Napomáhá zlepšování standardů onkologické léčby prosazováním radiační onkologie jako samostatného specializovaného klinického oboru integrovaného s jinými onkologickými léčebnými modalitami. ESTRO podporuje mezinárodní výměnu vědeckých informací na poli radioterapie, onkologie a příbuzných vědeckých disciplín, jako je radiofyzika a radiobiologie. Formulace standardy pro vzdělávání a praxi v radiační onkologii a souvisejících oborech. Uskutečňuje spolupráci s mezinárodními, regionálními a národními společnostmi a organizacemi zabývajícími se léčebným využitím záření.

V současné době má ESTRO 4876 členů, především z Evropy, ale i z dalších kontinentů. ESTRO je mimořádně vlivná organizace udávající základní tón v radiační onkologii nejenom v Evropě. Konání plenárního zasedání v Praze je mimořádným oceněním pro českou radiační onkologii a vyjádřením velké důvěry.

21. výroční kongres ESTRO se konal ve dnech 17.9. až 21.9.2002 v Kongresovém centru v Praze. Presentováno bylo celkem 1117 příspěvků ať již ve formě přednášek nebo posterů. Potěšitelná byla hojná aktivní účast českých autorů z různých pracovišť. Podat podrobnější přehled o nesmírně širokém spektru řešené problematiky je nemožné, lze se jen pokusit vytyčit hlavní témata současné radiační onkologie.

1. Radiobiologický výzkum a hledání biologických léčebných přístupů umožňujících překonání nádorové radioresistence:

Růstové faktory a jejich receptory hrají centrální roli v regulaci vzniku a vývoje nádorového procesu. Overexprese epidermoidního růstového faktoru (EGFR) se podílí významnou měrou na tumorogeneze v důsledku zapojení do autokrinní růstové regulace u mnoha nádorových buněk. EGFR může být aktivován ionizujícím zářením a tato aktivace je patrně zodpovědná za akcelerovanou nádorovou repopulaci indukovanou zářením, což činí tento receptor a jiné členy ErbB tyrozinkinázového komplexu důležitým cílem pro radiosenzibilizující terapeutické intervence. Radiace zesiluje jako součást odpovědi na stres expresi pro-angiogenetického vaskulárního endotheliálního růstového faktoru (VEGF) v nádorové tkáni. Inhibice angiogeneze (angiostatin, cyklokapron) potencuje protinádorový efekt ionizujícího záření.

E-cadherin/kateninový komplex je zodpovědný za buněčnou adhezi a za normálních okolností působí jako supresor invaze v epitelálních buňkách. Jeho mutace byly prokázány u lobulárního karcinomu prsu, difusního typu karcinomu žaludku, u karcinomu tlustého střeva. Insulin-like growth faktor 1, retinoidy, tamoxifen či citrus flavon tangeretin obnovují funkci defektního komplexu a mohly by zesilovat efekt radioterapie.

Inhibice cytooxygenázy 2 (COX 2) (celecoxib) snižuje tvorbu prostaglandinů v odpovědi na tkáňové poškození způsobené zářením a může vést k snížení tvorby postradiačních fibróz. Antioxidanty (superoxid dismutáza, tocoferol) prokázaly v laboratorních experimentech značnou účinnost v prevenci tvorby postradiační fibrózy.

2. Výzkum v oblasti diagnostiky a překonání nádorové hypoxie: Hypoxie byla metodou Eppendorfových elektrod prokázána v řadě tumorů. Přítomnost hypoxie je spojena s agresivnějším biologickým chováním nádoru, vyšším metastatickým potenciálem a horší prognosou. V současné době probíhá hledání neinvazivních metod stanovení nádorové hypoxie. Informace získávané pomocí SPECTu a PETu s radionuklidy označenými hypoxickými markery dávají možnost senzitivního neinvazivního hodnocení nádorové hypoxie. Hlavní pozornost se soustřeďuje na nitroimidazoly.

Nitroimidazoly jsou třídou chemických sloučenin, které jsou selektivně redukovány v hypoxických buňkách. Několik značených 2-nitroimidazolových derivátů bylo již vyvinuto jako markery pro hypoxické buňky v solidních tumorech a některé byly klinicky testovány (BRU 95 – 21, Tc99m 2-nitroimidazol).

3. Technický vývoj radioterapie, především radioterapie s modulovanou intenzitou:

Techniky 3D radioterapie a konformní radioterapie dostávají nový rozměr – stává se jím radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT). IMRT se dostala do klinické praxe v posledních 5 letech. V současné době ji využívá několik desítek center v USA a v evropské unii. Podstatou metody je programované kolísání intenzity jednotlivých paprsků svazku záření. IMRT je v současné době považována za kvalitativně novou etapu v léčbě záření. IMRT může být aplikována konvenčním mnoholistovým kolimátorem (MLC) mnohočetnými statickými segmenty (step and shoot) nebo dynamickým MLC (sliding window). Používá inverzní plánování, které začíná od určení požadovaných dávek v defi-

novaných objemech tumoru a zdravých tkání. Na IMRT navazuje řešení celé řady dalších problémů: nové matematické modely distribuce dávky, dozimetrická verifikace vypočtené dávkové distribuce, zdokonalení imobilizace a verifikace pozice pacienta a ozařovacích polí, kompenzace respiračních pohybů (respiratory gated radiation treatment – RGRT, active breathing control – ABC), software pro porovnávání IMRT plánů.

4. Využití nových zobrazovacích metod k diagnostice nádorových onemocnění i k bezprostřednímu plánování radioterapie:

Revoluční zvýšení možností cíleného dopravení dávky zvyšuje nárok na zobrazovací metody. Dynamic contrast enhanced MRI a MR spektroskopie jsou schopny poskytnout údaje o jednotlivých okresech tumoru s rozdílným metabolismem a biologickým chováním a dávají smysl nehomogennímu ozáření tumoru, které umožňuje IMRT. PET je používán jak k diagnostice skutečného rozsahu tumoru tak k hodnocení léčebného efektu. Je využíván i pro přímé plánování radioterapie. Cílem dalšího výzkumu je optimalizace fuze obrazu z CT, NMR a PET.

5. Přeměť vyloženě futuristických a experimentálních sdělení byla prezentována řada prací s bezprostředním širokým klinickým dopadem.

V paliativní radioterapii je známo, že 8 Gy v 1 frakci, 20 Gy v 5 frakcích a 30 Gy v 10 frakcích přináší stejný efekt. Použitá frakcionace na různých pracovištích je diktována mnohem více způsobem platby (paušál vs výkonová platba) než radiobiologickými důvody. Dochází k renesanci zájmu o low dose celotělové ozáření (TBI) v léčbě nonh Hodgkinsonských lymfomů, u kterých nebylo dosaženo kompletní remise nebo které zrelabovaly po chemoterapii. Používaný frakcionační režim je 2 cykly TBI (s odstupem 2 týdny), každý se 4 denními frakcemi po 0.2 Gy. Pacienti s bulky disease byli léčeni ještě involved field ozářením.

Randomizovaná Kimova studie (Korea) prokázala, že předoperační chemoradioterapie u karcinomu rekta dává lepší výsledky s perorálním capecitabinem než s Mayo režimem při vyšším stupni komfortu pro pacienta.

Předoperační chemoradioterapie u karcinomu rekta s dávkou 50.4 Gy/5.5 týdne s konkomitantním 5FU a leukovorinem následovaný po 4–6 týdnech mesorektální excizí umožňuje více svěřače zachovávaných výkonů než předoperační krátký kurs radioterapie 5x5 Gy s bezprostřední operací (Bujko, Polish Colorectal Study Group).

GM-CSF v dávkách 4mg/kg/den je efektivnější než standardní léčba u mukositid při radioterapii nádorů hlavy a krku (G. Masucci, Karolinska Hospital, Stockholm).

Protirakcinová pooperační radioterapie u nádorů hlavy a krku nad 8 týdnů je spojena s signifikantně horším přežitím, naproti tomu interval od operace do započetí radioterapie hraje zcela podružnou roli (JA Langendijk, Amsterdam).

V brachyterapii cervikálního karcinomu se dostává do popředí zájem o plánování založeném na zobrazení tumoru pomocí NMR, což nahrazujícím letitý koncept dozimetrického bodu A.

Ozáření paraaortálních uzlin u pacientek s pozitivními pánevními uzlinami výrazně zvyšuje přežití (N. Raffetto, Řím).

Zájemce o podrobnější informace odkazují na webové stránky ESTRO (www.estro.be).

21. Annual Meeting ESTRO v Praze byl podle reakce zahraničních účastníků a podle hodnocení sekretariátu a výboru ESTRO mimořádně úspěšný z pohledu organizačního, odborného i společenského. Kongresu se zúčastnilo 2067 účastníků z 57 zemí světa a několik stovek vystavovatelů. Díky bezproblémové organizaci tak velkého kongresu se otevírají možnosti pořádání dalších akcí ESTRO v Praze. Mimořádnou zásluhu za úspěch celé akce má MUDr. Hana Stankušová CSc., předsedkyně Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky a její obětavé a vyčerpávající nasazení.

VÝŽIVA ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

ŠACHLOVÁ M.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Nádorové onemocnění vede často k větším váhového úbytku. S nádorovou kachexií se setkáváme asi u 50-80% onkologických pacientů a je špatným prognostickým znamením.

Etiologie není zcela objasněna a podílí se na ní několik faktorů. Je nutné odlišit primární kachexii od sekundární. **Sekundární kachexie** má příčinu ve funkčních nebo anatomických změnách trávicího ústrojí, např. z částečné obstrukce GIT nebo z léčby (např. pooperační ileus, xerostomie, kolitida, emetogenní účinky léků). V těchto případech se především uplatní léčba, jejímž cílem je odstranění příčiny. Za příčinu **primární kachexie** se dnes považuje řada hormonálních a metabolických abnormalit, které zahrnují zvýšenou produkci glukózy, zvýšený proteokatabolismus, zvýšenou lipolýzu a oxidaci mastných kyselin a inzulínovou rezistenci, hypogonadismus u mužů, katabolizující hormonální změny. Nejdůležitější úlohu mají patrně cytokiny, mezi které patří tumor nekrotizující faktor, interleukin 1, interleukin 6, interferon-gamma a D-faktor. Hubnutí je u různých nádorů rozdílné. Např. u karcinomu prsu a sarkomu je menší než u nádorů zažívacího traktu, zejména výrazné je u karcinomu pancreatu a žaludku.

Důsledkem kachexie je svalová slabost, náchylnost k pneumoniím, infekcím močových cest, debutitům, trombózám, ke zpomalenému hojení ran, ke snížené rezistenci proti infekcím, k početnějším komplikacím léčby / např. při chemoterapii a chirurgických intervencích/, k únavě, k celkové nevlídi.

V klinické praxi se nejčastěji setkáváme se smíšeným proteino-kalorickým typem malnutrice. Rozpoznání porušeného stavu výživy je v typickém případě jednoduché, důležité je však rozpoznat i časnější stadium poruchy výživy, dříve než dojde k závažnému vyčerpání zásob živin a ohrožení stavu pacienta. Stav výživy může být hodnocen podle řady ukazatelů, ale žádný z nich není zcela specifický. Nezbyvá než hodnotit pacienta v rámci tzv. subjektivního globálního hodnocení nutričního stavu. Hodnotíme ztrátu hmotnosti za posledních 6 měsíců a v posledním měsíci, aktuální hmotnost, denní příjem v posledních 2 týdnech, výkonnost, podkožní tuk, svalstvo, otoky, albumin a prealbumin v séru. Dále v laboratorních hodnotách je přítomen pokles cholinesterázy, je hypoglykemie, dyslipidémie, případně anemie, syndrom nízkého T3 atd.

Některé léčebné zásahy mohou přispět k nedostatečné výživě.

chirurgické výkony

- *orofarynx* - ztráta schopnosti polykat
- *jícen* - porušené polykání, žaludeční stáza
- *žaludek* - dumpingový syndrom, zhoršená resorbce vit.B12 a železa
- *tenké střevo* - malabsorbce, závislá na rozsahu resekce a lokalizaci segmentu, zhoršená resorbce tuků a liposolubilních vitamínů, vit.B12, vápníku, zinku, magnézia. Případně intolerance laktózy.
- *pancreas* - endokrinní nebo exokrinní insuficience, zhoršená resorbce tuků a vitamínů rozpustných v tucích
- *tlusté střevo* - ztráta vody a elektrolytů

ozařování

- *centrální nervový systém* - ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení
- *ústa a hltan* - suchost v ústech, snížené vnímání chuti /hypogeuzie/, mukositis, ulcerace
- *jícen a plíce* - zánět jícnu s ulceracemi, a strikturami, dysfagie
- *tenké střevo* - ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, průjmy, vždy, malabsorbce, chron. enteritida, píštěle, obstrukce, těžké poruchy funkce střeva

chemoterapie

- *prakticky všechna cytostatika* - ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, odpor k jídlu, mukozitida, plísňové onemocnění, hepatotoxicita, průjmy
- *vikristin, vinblastin* - zácpa, paralytický ileus

Není snadné doporučit, jakým způsobem a v jakém rozsahu by měla být podávána léčebná výživa u onkologických pacientů. Nutriční podpora by se měla řídit podle typu onkologické léčby, zda je kurativní, adjuvantní, paliativní či symptomatická. V úvahy bychom měli brát i léčebný protokol a případné nežádoucí účinky léčby. Měli bychom vždy mít na mysli kvalitu života pacienta a zvážit rehydrataci a bazální nutriční podporu i v terminální fázi onemocnění.

Nemocní bez většího váhového úbytku potřebují asi 30-35kcal/kg/den, podvyživení asi 35-45 kcal/kg/den. U pacientů s nízkým stresem se postačující asi 1,3 násobek základního energetického výdeje, u podvyživených pacientů nebo stresovaných bude potřeba až 1,7násobek základního energetického výdeje. Onkologickým pacientům je doporučována vyšší dávka bílkovin tj. asi 1,2-1,5g/kg/den. Netýká se samozřejmě těch, kteří mají omezený příjem bílkovin např. pro selhávání ledvin. Z neproteinových kalorií přibližně 70% je doporučováno ve formě glukózy a 30% jako tuk.

V průběhu chemoterapie by se měl pacient vyvarovat svých oblíbených jídel, k nimž by mohl v důsledku zvracení navozeného léčbou, získat negativní vztah. Perorální výživa úpravou diety je vždy první metodou volby.

Nejčastější problémy výživy u onkologických pacientů

1. Pocit na zvracení a zvracení

Příčinou bývá chemoterapie, ozařování, porucha průchodnosti střeva, porucha funkce jater nebo ledvin atd.

Doporučení: podáváme často malé dávky jídla, raději chladného, rozmělněného, jen mírně kořeněného. Jíst chladnější pokrmy. Jíst a pít pomalu a často. Vhodné je zmrazené ovoce. Sušenku nebo toast před vstáváním zabraňuje zvracení. Nejíst v přetopené místnosti. Potravu zapíjet až asi za půl hodiny po jídle. Odpočívat po jídle.

Vyvarovat se velmi sladkých, kořeněných a tučných jídel. Neležet při jídle.

2. Ztráta chuti k jídlu

Příčinou je choroba sama, ale i vedlejší účinky chemoterapie a radioterapie a dalších léků, infekce, vlivy psychické a vlivy z prostředí atd.

Doporučení: podáváme chutně upravenou stravu v lákavé podobě, o rozmanitých barvách a konzistenci a to často v malých porcích. Dobře se většinou snáší acidofilní mléko a podmaslí, jogurt, tvaroh, jemné libové maso. Používáme zelenou nat jako koření, salátové záhlavky, omáčky. Pokud je odpor k masu, nahradit ho např. mlékem, vejci, luštěninami.

Problematické potraviny: velké porce působí příliš náročně a chuť potlačují.

3. Zánět sliznice jícnu a úst

Příčinou je obvykle chemo a radioterapie, ztráta ochranného působení slin respektive jejich složek, oslabení obranyschopnosti

Doporučení: chlazená měkká jídla jako zmrzliny, pudinky. Obvykle se lépe snáší příjem tekutin slámkou. Mohou vyzkoušet i smetanu, pokud snáší větší obsah tuku.

Vyvarujeme se podávání kofeinu, alkoholu, kořeněných pokrmů. Nevhodné jsou i ústní vody s obsahem alkoholu. Nevhodná jsou horká a suchá jídla.

4. Snížené vylučování slin, suchost v ústech

Příčinou bývá ozařování, případně aplikace léků proti zvracení, chronický zánět průšňi žlázy

Doporučení: pokrmy s vysokým obsahem vody a povzbuzujeme k pití. Pít dávat Nutilis v prášku do jídla.

Problematické potraviny: chléb, pokrmy s nízkým obsahem vody.

5. Snížené vnímání chuti

Příčinou bývá radioterapie

Doporučení: pokud není porušená sliznice, doporučujeme výraznější koření nebo aroma.

6. Změněné vnímání chuti, zkresení chuťových pocitů

Příčinou může být radioterapie, léčiva jako morfin, některá antibiotika atd. Většinou po ukončení radioterapie a vyhojení poškozených tkání vymizí. Nejprve se vrací vnímání chuti sladké, později hořké a nakonec kyselosti a slanosti.

Doporučení: podáváme jídla podle vlastní tolerance.

Problematická je káva, čokoláda, tmavá masa.

7. Průjem

Příčiny: chemo a radioterapie, antibiotika, infekce zažívacího traktu, onemocnění jater, porucha vstřebávání v tenkém střevu atd.

Doporučení: strava chudá na mléko, vlákninu a tuky. Povzbuzujeme k pití tekutin, vhodný je slabý ruský čaj, řídká a netučná polévka. Vhodné je bílé pečivo, rýže, nudle, banány, kompoty bez šlupky, tvaroh, drůbeží maso. Problematické je mléko, syrové ovoce, nadýmavá zelenina, celozrnné výrobky, tučná a pečená jídla. Nevhodné jsou šumivé nápoje. Omezit potraviny s obsahem laktózy, tedy i mléko a mléčné výrobky.

8. Zácpa

Příčiny: málo pohybu, změna jídelničky, léky..

Doporučení: dostatek tekutin. Dostatek vlákniny, např. celozrnné pečivo, syrová zelenina a ovoce, dobrý efekt mají sušené švestky nebo rozvařené sušené švestky. Pokud to zdravotní stav dovolí nezůstávat ležet. Jíst pravidelně. Nepoužívat projímadla, která dráždí střevní sliznici / tzv. kontaktní/. Šetrnější jsou tzv. solná projímadla /Saratie, Karlovarská jedlá sůl/ nebo projímadla na bázi laktulose / Duphalac, Importal/. Je možné vyzkoušet glycerinový čípek do konečníku.

Pokud nedosáhneme zlepšení nutričního stavu samotnou úpravou diety, můžeme použít komerční farmaceutické přípravky **enterální výživy** v tekuté nebo práškové formě. Pro perorální použití jsou vhodné *polymerní přípravky*, které jsou vyráběny v různých chuťových úpravách, častěji se sladkou příchutí (vanilka, kakao, jahoda, pomeranč..) Většinou jsou bezlaktózová, bezcholesterolová, neobsahují gluten a až na výjimky neobsahují vlákninu. Výhodou je dodávka všech živin ve vyváženém poměru a současně s obsahem základního množství minerálů. Na trhu je množství přípravků od různých farmaceutických firem např. Nutridrink, Nutrison. Další skupinu tvoří *modulovaná výživa*, kdy dodáváme pacientovi např. jen bílkoviny (Protifar) nebo můžeme zvýšit kalorický obsah stravy přidáním polysacharidu (Fantomalt).

Oligomerní přípravky vyžadují jen malou resorpční plochu střeva a jsou vhodné při onemocnění GIT s poruchou trávicí funkce a především do sondy pro horší chuťové vlastnosti.

(Pokračování v čísle 2/03)

onkologické společnosti

ZPRÁVA O ČINNOSTI VÝBORU ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ ZA UPLYNULÉ FUNKČNÍ OBDOBÍ (1999–2003)

V březnu 1999 se konaly volby výboru Onkologické společnosti ve kterých byli zvoleni:

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. – předseda
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc. – místopředseda
doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. – vědecký sekretář
prim. MUDr. Jan Fischer – pokladník
Členové: MUDr. Josef Drbal

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc.
doc. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Revizní komise: Prim. MUDr. Alena Jelínková
MUDr. Olga Přibyllová
MUDr. Vratislav Šmelhaus

Zasedání výboru se trvale zúčastňoval předseda pediatrické sekce doc. MUDr. Eckschlager, CSc.

Výbor se pravidelně scházel průměrně 1 x měsíčně, zápisy z výrobových schůzí byly pravidelně zveřejňovány v časopise Klinická onkologie a odesílány na vědomí předsednictvu ČLS. V této zprávě budou shrnuty pouze nejdůležitější údaje o činnosti.

Členská základna

V současné době má Onkologická společnost 555 členů, což je nárůst o 93 členů proti roku 2000. V r. 2001 byl jmenován zahraničním čestným členem prof. Jean Klastersky. V r. 2002 byla provedena kontrola příspěvkové morálky a všichni „neplatiči“ byli písemně vyzváni k uhrazení dluhu. Příspěvek za členství doporučil výbor ponechat v dosavadní výši a činí 300 Kč ročně.

Za prvořadý úkol považoval nově zvolený výbor zlepšení komunikace s členskou základnou, což bylo realizováno nejen již zmíněným zveřejňováním zápisů ze schůzí výboru, ale především zřízením internetové stránky www.links.cz. Zřízení stránky podpořila finančně společnost Astra-Zeneca. Stránka je pravidelně aktualizována a informuje o nejrůznějších aktivitách společnosti i o akcích katedry klinické onkologie IPVZ.

Hospodaření společnosti

Příjem členských příspěvků v r. 1999 činil 37 260 Kč, v březnu 2002 dosáhl výše 75 250 Kč-

Částka za rok 2002 se ještě nepochybně zvýší nejen vzhledem k dalšímu nárůstu členské základny, ale též po upínkách neplatičům. Souhrnná zpráva o hospodaření bude publikována na www.links.cz. Teprve koncem března 2003, až budou k dispozici výsledky hospodaření. Proto zde uvádíme pouze stav fondu OS ČLS k 31.3.2002, kdy stav fondu činil 182.377,33 Kč.

Výdaje v r. 2002 byly následující:

Služby pro členskou evidenci	6 624 Kč
Mzdové náklady (sekretářka)	3 300 Kč
Zdrav a soc.pojištění (sekretářka)	1 155 Kč
Celkem	11 079,20 Kč
Výnosy (členské přísp.)	75-250 Kč
Hospodářský výsledek	64 770,80 Kč

Přehled akcí pořádaných pod záštitou OS

Pravidelné akce:

Dny gynekologické onkologie (Brno) – leden

2000 - léčba metastazujícího onemocnění

2001 - adjuvantní léčba

2002 - hormonální léčba

Staškův den (Praha) - březen

2000 - konkomitantní chemoreadioterapie u solidních nádorů

2001 - radioterapie a chemoterapie mozkových nádorů

2002 - karcinom prsu - radioterapie v komplexní léčbě

Brněnské onkologické dny - (Brno) - květen

2000 - nádory urogenitálního traktu

2001 - sarkomy

2002 - karcinom prsu

Setkání mladých onkologů - červen

Skupina mladých onkologů čítá tč.80 zájemců, Pro jednotlivé akce zajišťoval výbor garanty.

Jihočeské onkologické dny (Č. Krumlov) - říjen

2000 - karcinomy hlavy a krku

2001 - maligní melanom

2002 - karcinom děložního čípku

Podpůrná léčba (Ostrava) - duben- sudé roky

Paliativní léčba (Brno) - září - liché roky

Jde o odborné akce s překrývající se tematikou, proto podpora OS pouze jedné akce ročně

Příležitostné akce

Přednášky zahraničních hostů:

prof. Brada – Royal Marsden Hospital, London,

prof. P.vanHoutte - Institut Jules Bordet ,Brusel

prof. J. Ragaz, Vancouver

prof. R. Peto, Oxford University

Mezinárodní akce

7th Central European Cancer Conference, Praha 3.-6. 6. 2001, účast 500 odborníků

Edukační a osvětová činnost

Výbor inicioval vypracování doporučených léčebných postupů (Standardy). Tiskem v nakladatelství Galén byla vydána pracovní verze a po připomínkách i definitivní verze. V současné době se připravuje do tisku (za finanční podpory firmy Janssen-Cilag) rozšířené vydání v němž jv léčebných postupech zahrnuty připomínky jiných odborných společností (SROB, gynekologická společnost, urologická společnost aj.).

Výbor se podílel na organizaci kurzů z onkologie ve spolupráci s ČLK a na doškolovacích kurzech ve spolupráci s Katedrou onkologie IPVZ.

Byla připravena a vydána jako příloha Mladé fronty Dnes populární informace o nejdůležitějších problémech onkologie („Minimum z onkologie) – vyšlo v říjnu 1999.

Výbor zajistil odborníky pro 25 dílný seriál o onkologii vysílaný na stanici FM-Classic („Bát se ve správný čas“ a na těžce stanici seriál o kolorektálním karcinomu.

Výbor opakovaně zveřejnil svá stanoviska k otázce devitalizace. V letech 2001-2002 čelili především onkologicky orientovaní chirurgové masmediální a mnohdy iracionálně pojaté kampani tzv. devitalizační léčby nádorů. Podrobný rozklad o metodě publikoval docent Žaloudík v časopise Vesmír (vol. 80m, č. 12, str 668-671). Desorientovaná veřejnost si od metody slibovala více než mohla přinést. Metoda byla ověřována v pilotní klinické studii pod dohledem MZ ČR na čtyřech předních chirurgických pracovištích, aniž se podařilo prokázat jakýkoliv její přínos v inkurabilních stadiích maligního melanomu a kolorektálního karcinomu. Po dohodě onkologů, chirurgů a výzkumných pracovníků AV ČR se metoda vrátila do fáze prohlubování experimentálních poznatků. Oblast vhodné komunikace s médiem a s veřejností o odborných novinkách v diagnostice a léčbě nádorů zůstává trvale úkolem i pro příští výbor OS.

Dobrých výsledků dosáhla systematická spolupráce zástupců OS s redakcí Zdravotnických novin, ať již jde o periodická zařazování onkologické problematiky do monotematických úselek Lékařských listů či Trendů ve farmakoterapii, nebo o kontinuální péči o obsah specializovaných onkologických webových stránek ZdN (<http://onkologie.zdn.cz>), které jsou pravidelně jedenkrát týdně aktualizovány.

Výbor spolupracoval s různými nadacemi podporujícími boj proti zhoubným nádorům (Trend, Fons Vitae, Heřmanského nadace hematologické onkologie)

Spolupráce s MZ ČR

Výbor připravil návrh koncepce klinické onkologie (presentován na www.MZd), připomínkoval směrnice pro akreditaci onkolo-

gických pracovišť, návrhy na zavedení DRG, řadu vyhlášek o zdravotní péči a návrhy na screeningové programy. Do výboru NOR delegoval doc. Žaloudík.

Výbor přijal názor, že nový systém specializačního vzdělávání lékařů by kromě atestací z klinické onkologie měl nabízet také specializační nástavbové atestace odborníků z chirurgických oborů, profilovaných v onkologické problematice, s certifikátem onkochirurgické kvalifikace v rámci svého oboru. Cílem je posílení týmů komplexní onkologické péče erudovanými onkochirurgy, onkogynekology, onkourology a dalšími, jejichž vliv na kvalitu onkologické péče je zvláště v iniciálních stádiích nádorů nepochybný.

V r. 2002 se po delších diskusích a řadě jednání podařilo v úzké spolupráci mamodiagnostiků a některých onkologických pracovišť prosadit vyhlášku o preventivním vyšetřování prsů žen od 45 do 69 let, a to pouze na pracovištích splňujících akreditační kritéria kvality a kvalifikace včetně povinnosti vést audit o výsledcích screeningu. Tímto přístupem se mamární preventivní vyšetření v ČR dostávají na úroveň moderních evropských požadavků. Nevyřešena je dosud metodika periodických kontrol akreditačních podmínek a úrovně diagnostiky s možností případného odebrání akreditace.

Výbor OS inicioval vydání nové verze klasifikace TNM a klasifikace ICD-O (MKN-O).

Navrhoval odborné poradce pro onkologii v jednotlivých krajích (na žádost hejtmánů nebo zdravotních radů).

Spolupráce s ČLK

Výbor spolupracuje s ČLK prostřednictvím oborové komise ČLK, jejímiž členy jsou prof. Klener, doc. Petruželka, dr Šlampa). Komise připravila dva kurzy pro ČLK a zajišťuje průběžně vypracovávání odborných znaleckých posudků.

Spolupráce s VZP a s kategorizační komisí

Výbor se vyjadřoval ke kategorizaci nových protinádorových léčiv, podával návrhy na ekonomizaci preskripcí, pro zvláště nákladné přípravky navrhoval pracoviště oprávněná k jejich podávání.

Rekombinantní erythropoetin

Pro zvýšení dostupnosti podpůrné léčby rekombinantním erythropoetinem byl v r. 2002 na podkladě jednání s VZP zaveden systém hromadného nákupu pro vybraná centra. Původně striktní kritéria byla z rozhodnutí výboru ČOS na základě připomínek od 4. čtvrtletí 2002 rozšířena tak, aby pokryla širší škálu nádorových onemocnění (zásady zveřejněny na www stránkách OS).

Trastuzumab (Herceptin)

Po registraci trastuzumabu pro léčbu metastazujícího karcinomu prsu trvala VZP vzhledem k vysoké ceně léku na regulaci spotřeby s omezením pouze na vybraná centra s omezeným počtem pacientek na centrum. Současně byla v r. 2002 ustanovena referenční laboratoř pro vyšetřování c-erbB-2 amplifikace (Olomouc) a určen koordinátor herceptinového programu (doc. Vyzula). Na základě vyhodnocení protokolů o léčbě bude rozhodnuto, jakým způsobem umožnit léčbu Herceptinem při správných indikacích co největšímu počtu pacientů.

Nové kalkulační listy

Na podkladě připomínek k bodovému ohodnocení výkonů byla podána žádost o přijetí nového kalkulačního listu pro podání chemoterapie do portu.

Spolupráce s občanskými iniciativami

Výbor navázal spolupráci s Ligou proti rakovině, se společností Arcus, Trend a společností Fons Vitae. Nabídl odborné expertízy a podílel se na propagaci akcí těchto sdružení

Mezinárodní spolupráce

Výbor aktivoval žádost OS o členství v UICC. V r. 2000 bylo žádosti vyhověno a OS ČLS se stala řádným členem UICC. Současně výbor OS byl v kontaktu s dalšími mezinárodními organizacemi. Do výboru ESO (European School of Oncology) byl delegován doc. Žaloudík. OS převzala garanci za členství občanů ČR v EACR (European Association for Cancer Research). Člen rady této organizace (prof. Klener) byl v r. 2000 nahrazen prof. Vonkou. Každoročně u příležitosti Brněnských onkologických dnů inicioval výbor setkání s výborem Slovenské onkologické společnosti, na kterém se výbory vzájemně informovaly o odborných aktivitách svých společností.

Podpora výzkumu

Výtěžek z běhů Terryho Foxe.

Od r. 2002 byla Onkologická společnost pověřena rozdělením výtěžku z běhů Terryho Foxe. Výbor rozhodl věnovat tuto částku na podporu 5 výzkumných projektů, které byly vybrány na základě veřejné soutěže. Přihlásilo se 16 zájemců, každý projekt posoudili 2 nezávislí odborníci a částka 3 milionů Kč byla přidělena 5 nejlepším projektům. Jejich řešitelé podají zprávu o výsledcích a využití finančních prostředků do konce března 2003.

Ceny za vědecké a odborné práce

Výbor posuzoval návrhy na ceny Onkologické společnosti a navrhoval udělení cen České lékařské společnosti. V r. 1999 byla udělena cena ČLS monografií Klener P., Vorlíček J. et al.: Podpůrná léčba v onkologii, v r. 2002 monografií: J. Abrahámová et al.: Karcinom prsu. Ceny udělené OS byly zveřejněny na linkosu. Výbor OS dále navrhl členy pro hodnotící komisi cen Nadace Paula Janssena.

Činnost odborných sekcí

Transplantační sekce

Je společná pro Onkologickou a Hematologickou společnost. Jejím předsedou byl zvolen prim. MUDr. Petr Cetkovský z ÚHK. Tato sekce připravila návrh centrálního registru transplantací kostní dřeně, který bude zřízen při ÚHK a 1. interní klinice 1. LF. Zřízení registru bylo podpořeno částkou 200 000 Kč věnovanou firmou Astra-Zeneca. Souhlas s poskytováním dat do registru vyslovila všechna transplantační centra v ČR s výjimkou Plzně.

Výbor OS vyslovil po předběžném souhlasu předsednictva ČLS souhlas se zřízením registru a s návrhem stanov.

Pediatrická sekce

Sekce byla založena v r. 1997. V r. 2000 byl jejím předsedou zvolen doc. Kavan, který byl v r. 2000 na řádném zasedání sekce odvolán a do čela sekce zvolen doc. Eckschlager, sekretářem dr. Krpák. Na zasedání 12. 4. 2002 v Hradci Králové byla projednána příprava jednotného registru dětských nádorů, pracoviště POS se stala členy mezinárodních studií BFM, NHL a HR-NBL. V listopadu 2002 se konalo zasedání pracovní skupiny pro neuroblastom. Byly vytvořeny stránky POS („podstránka“ linkos). Členové sekce se podílejí na programu BOD a problematice dětské onkologie byla věnována samostatná sekce na 5. Pediatrickém sjezdu v Teplicích v září 2002.

Chirurgická sekce

Zájem zástupců chirurgických oborů o onkologickou problematiku vedl k ustavení Sekce onkochirurgie. Organizováním součinnosti s chirurgy byl pověřen doc. Žaloudík. V tajných korespondenčních volbách byl zvolen předsedou sekce prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc., přednosta II. chirurgické kliniky v Olomouci, místopředsedou doc. Žaloudík. Sekce získala i mezinárodní členství ve Světové federaci společnosti chirurgické onkologie (WFSOS, World Federation of Surgical Oncology Societies). Onkochirurgové organizují pravidelně v rámci Brněnských onkologických dnů část programu, onkologické problematice jsou věnovány také podzimní olomoucké konference (Petřivalského-Rapanův den). Ambicí výboru Sekce je obohatit spektrum českých onkologických monografií o specializované texty z oblasti chirurgické léčby nádorů. Sekce má kolem 100 členů.

Různé

Výbor zpracoval pro předsednictvo ČLK zprávu o historii Společnosti.

V r. 2001 připravil do tisku brožuru „Stručné dějiny České onkologické společnosti, kterou vydalo nakladatelství Galén (se sponorskou podporou firmy Aventis). Brožura byla rozeslána všem členům OS.

Výbor navrhl pro volby do předsednictva ČLS jako kandidáty: prof. Vorlíčka do výboru ČLS, doc. Eckschlagera do revizní komise. Výbor navrhl volební komisi pro volbu nového výboru OS ve složení: doc. Abrahámová, doc. Eckschlager, doc. Konopásek, dr. Hesosová a dr. Trsková. Volby se uskutečnily korespondenčním způsobem v průběhu měsíce března 2003.

Zprávu schválil výbor OS na svém zasedání dne 21. 1. 2003

V Praze, 21. ledna 2003

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.,
předseda Onkologické společnosti ČLS J. E. Purkyně