

VDÁVÁ
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 E 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

Koutecký J. Česká dětská onkologie – jak jsem ji prožíval.....	81
Šmelhaus V., Koutecký J. Přehled pacientů kliniky dětské onkologie FN v Motole a vývoj výsledků jejich léčby v letech 1976–2000.....	85
Neuwirth J., Hořák J., Zítková M., Lisý J. Význam a přínos zobrazovacích metod pro diagnostiku nádorů dětského věku	93
Bělohávek O., Kabičková E. Pozitronová emisní tomografie v diagnostice dětských nádorů	97
Křížová H., Vlček P. Radionuklidová diagnostika a terapie tumorů v dětském věku	100
Kodet R. Patologie nádorů v dětském a dospívajícím věku ve světle nových diagnostických přístupů	103
Stejskalová E., Eckschlager T. Může cytogenetik a molekulární genetik pomoci dítěti s nádorem	107
Šnajdauf J., Rygl M., Pýcha K., Zeman L., Škába R., Vyhnaněk M., Morávek J., Kříž J., Fryč R., Kalousek J. Současné možnosti chirurgie v komplexní léčbě nádorů hrudníku břicha a retroperitonea u dětí.....	113
Mališ J. Neoadjuvantní chemoterapie	117
Kabičková E. Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací hemopoetických krvetvorných buněk v léčbě solidních dětských nádorů	119
Malinová B. Historie a současnost dětské radioterapie	122
Eckschlager T. Má imunoterapie své místo v současné dětské onkologii?	125
Šmelhaus V. Prof. Koutecký – zakladatel české dětské onkologie	127

ABSTRAKT OF SUPPLEMENT 2003

NEW FIELD – PAEDITRIC ONCOLOGY

Koutecký J. Czech Pediatric Oncology – personally experience	81
Šmelhaus V., Koutecký J. Patient summary of the clinic of pediatric oncology in teaching hospital in Motol and the development of the results of their therapy in the years 1976–2000.....	85
Neuwirth J., Hořák J., Zítková M., Lisý J. Importance and benefit of imaging methods for diagnosis of tumors in children	93
Bělohávek O., Kabičková E. Positron emission tomography in pediatric malignancies	97
Křížová H., Vlček P. Radionuclide imaging and treatment of childhood malignancy	100
Kodet R. Pathology of tumours in a pediatric age group and in adolescents in the light of newer diagnostic approaches	103
Stejskalová E., Eckschlager T. May cytogeneticist and molecular geneticist bring help to children suffering from malignant tumor?	107
Šnajdauf J., Rygl M., Pýcha K., Zeman L., Škába R., Vyhnaněk M., Morávek J., Kříž J., Fryč R., Kalousek J. The role of surgery in the complex treatment of thoracic, abdominal and retroperitoneal tumors.....	113
Mališ J. Neoadjuvant chemotherapy	117
Kabičková E. High-Dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell Transplantation pediatric solid tumors therapy	119
Malinová B. The history and present time of pediatric radiotherapy	122
Eckschlager T. Have immunotherapy place in current pediatric oncology?	125
Šmelhaus V. Profesor Josef Koutecký – Founder of the branch of pediatric oncology in Czech Republic.....	127

ČESKÁ DĚTSKÁ ONKOLOGIE – JAK JSEM JI PROŽÍVAL

CZECH PEDIATRIC ONCOLOGY – PERSONALLY EXPERIENCE

KOUTECKÝ J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE UK 2. LF A FN MOTOL

Supplementum časopisu Klinická onkologie připomíná dvacáté výročí zřízení Kliniky dětské onkologie 2. lékařské fakulty (původně Fakulty dětské lékařství) Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole. Je to výročí hodné pozornosti. Je významné proto, že samotný obor dětské onkologie je mladý a přesto dosáhl v relativně krátké době pozoruhodných výsledků.

Dvacetiletá pražská Klinika dětské onkologie ovšem nevznikla jen tak, z ničeho. Její ustavení předcházelo právě tak dlouhé, tedy dvacetileté období „předklinické“. Ono rozhodlo jak o právu existence rozvíjejícího se oboru, tak o vhodnosti povýšit stávající oddělení do úrovně pracoviště univerzitního. Nelze ho při výročí kliniky pominout. A protože jsem u všeho co se od samého počátku dalo být, není a ani nemůže být můj úvodní článek ničím jiným než krátkou osobní vzpomínkou na oněch čtyřicet let, vzpomínkou subjektivní, trochu neuspořádanou. Vzpomínkou na to, jak jsem českou dětskou onkologii prožíval. Její skutečná historie, zahrnující i historii pražské kliniky, si vyžádá podstatně větší a přesnými fakty podložený rozsah. Na počátku svého vzpomínání se sluší připomenout jak jsem se vůbec k dětské onkologii dostal, **jak jsem se stal dětským onkologem**. K vybudování v mém medicínském mládí v Československu neexistujícího oboru mě přivedlo několik okolností. První z nich nebyla vlastně okolností, ale osobností. Byl jí **profesor Heřman Šíkl**, přednosta I. Hlavova patologicko-anatomického ústavu pražské lékařské fakulty, pro mne, ale i pro mnoho jiných osobnost odborně i lidsky mimořádná. Pracoval jsem v jeho ústavu jako demonstrátor a později jako pomocná vědecká síla tři roky (1951-1954). K profesním láskám profesora Šíkla patřila patologie nádorů. Pana profesora jsem bezmezně obdivoval a ctil a není proto divu, že jsem jeho vztah k onkologii sdílel.

Druhou, už skutečnou okolností bylo narůstající poznání, že **prognóza nádorem nemocných dětí je beznadějná**. Získával jsem je v průběhu čtyřletého fiškusování na oddělení a od roku 1953 na klinice dětské chirurgie (1951-1955) v nalezinci na Karlově, na kterou jsem pak za dva roky po promoci nastoupil jako sekundární lékař (obr.1). Příležitostně jsem nádory nemocné děti ošetřoval a sledoval jak všechny, operované, i ty jejichž nádory operovat možné nebylo, umíraly. Zcela ojedinělé výjimky (v podstatě jen u dětí s Wilmsovým nádorem ledviny) byly překvapující raritou. Ostatně v souboru všech v angličtině psaných publikací bylo do roku 1941 uvedeno jen 16 „přežívajících“ dětí operovaných pro Wilmsův nádor.

Třetí okolností byly množící se informace o tom, že **ve světě už dětská onkologie existuje** a že začíná být úspěšná. První kooperativní skupina pro dětské leukemie vznikla v USA roku 1955, skupina pro dětské solidní nádory v roce 1958. S desetiletým zpožděním, teprve v roce 1968 zahájila činnost evropská Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (známý SIOP). Publikací o dětské onkologické problematice ve světě přibývalo. Pro mne se staly inspirujícím impulsem, který násobily dychtivost, píle, ideály a odvaha mládí, které nedbalo překážek, námahy a času.

V uskutečňování mých záměrů ovšem byla rozhodující okolnost čtvrtá. Pochopení a **souhlas obou mých šéfů – profesora Václava Kafky a jeho nástupce profesora Václava Tošovského**. Jeden po druhém moje snahy až do osamostatnění pracoviště podporovali.

Určitou roli sehrála nepochybně ještě jedna okolnost – **pátá. O nádorem nemocné děti nebyl zájem**, spíše naopak. Čestnými výjimkami byli dva, tři dětské hematologové (leukemie), jeden radioterapeut a samozřejmě patologové. Ti ovšem tristní klinickou skutečnost zlepšit nemohli.

Péče o děti nemocné zhoubnými nádory byla u nás v první polovině 60. let naprosto roztržštěná, nemohoucí a neúspěšná. V podstatě nebyla žádná. Tomu odpovídaly i léčebné výsledky, které mohu doložit třemi dobovými citacemi:

Profesor Bedrna ve své monografii Dětská urologie, vydané roku 1951 uvádí: „*Prognosa Wilmsova nádoru je obyčejně velmi špatná a trvalé vyhojení je vzácné (sotva 5%)*.“ Přitom byl v té době Wilmsův nádor „nejúspěšněji“ léčitelným nádorem dětí mezi všemi ostatními nádory, v podstatě jako jediný. Profesor Houštěk hodnotil v učebnici Dětské lékařství (1958) výsledky léčby Hodgkinova a nonhodgkinských lymfomů takto: „*Prognosa lymfosarkomu a retotelosarkomu je beznaděj-*



Obr. 1: Nalezinec – sídlo Kliniky dětské chirurgie na Karlově.

ná. Prognosa Hodgkinovy choroby je zatím nepříznivá. Léčbou sice můžeme dosáhnout remise, ale ne vyzdravení.“ A o sarkomech (kostí a měkkých tkání) se ve skriptech Dětská chirurgie a orthopedie z roku 1961 vyjadřuje profesor Hněvkovský: „*Prognosa sarkomů je snad ve všech případech velmi vážná, ba možno říci, že prakticky beznadějná.*“

Pediatři marně ošetřovali děti nemocné leukemiemi a lymfomy, chirurgové operovali bezúspěšně solidní nádory a radio-terapeuti stejně neúspěšně ozařovali děti s některými radio-senzitivními nádory.

O tom, že se mohu cíleně starat o všechny nádorem nemocné děti přijaté na kliniku dětské chirurgie, jsem se s **profesorem Kafkou domluvil v roce 1964**. Měl jsem v té době za sebou atestaci z pediatrie, z chirurgie a nástavbovou atestaci z dětské chirurgie. V onkologii jsem měl jen málo rádců, v podstatě jsem byl samoukem. Několik následujících let jsem těžil z uvedené a všemi kolegy na klinice respektované dohody. Všechny onkologicky nemocné děti jsem vyšetřoval, většinu z nich operoval, uváděl jsem do praxe do té doby u nás nepoužívanou léčbu cytostatiky a postupně jsem získával ke spolupráci odborníky ostatních diagnostických a terapeutických oborů. Začal jsem naplňovat základní a nezbytný princip dětské onkologie – interdisciplinární komplexní péči. V několika následujících letech získali moji pacienti „stabilní“ lůžka (obr. 2) – od jednoho po osm ve dvou čtyřlůžkových pokojích. Ubohé léčebné výsledky se pozvolně zlepšovaly. Lékařská veřejnost, a to zdaleka ne jenom pediatrická, začala „pražskou dětskou onkologii“ vnímat, uznávat a přijímat. Pacientů, práce, přednášek a publikací přibývalo.

Už v té době jsem měl několik vynikajících **spolupracovníků**. Asistenta Leopolda Palečka, radioterapeuta, malého usmívajícího se hrbáčka s velkým srdcem. Když zemřel, nahradil jeho zanícenou činnost vynikající docent Václav Bek. Oba chodili pravidelně jednou týdně z Karlova náměstí na Karlov do

nalezince, kde byla klinika dětské chirurgie. Společně jsme ambulo-

váli a když jsme skončili, probírali jsme u šálku kávy onkologii i problémy světa. Profesora Jaroslava Masopusta, biochemika neobyčejně širokého klinického rozhledu s velkým zájmem o nádorová onemocnění dětí. Docentku Evu Koliho-ovou, která dokázala zavést na svém oddělení všechny v té době dostupné zobrazovací metody. Profesora Otto Hrodka, dětského hematologa světového formátu. A pathology – docenta Karla Motlíka z II. patologicko-anatomického ústavu, kterému byla tehdy klinika přičleněna. Spolupráce s ním vyvrcholila sepsáním monografie Nádory dětského věku. Po přidělení kliniky Ústavu patologické anatomie Fakulty dětského lékařství nastalo dlouhé a neobyčejně plodné období úzké spolupráce s profesorem Josefem Stejskalem.

To, že jsem byl pro tehdejší politický režim persona non grata, mělo pochopitelně mnohé negativní konsekvence, včetně zákazu vycestovat na západ. Teprve v roce 1969, těsně před „normalizací“ se mi podařilo prostřednictvím docenta Malte Neindhardta, který vedl onkologické oddělení **Dětské kliniky v Mainzu**, získat zahraniční stipendium. První pololetí roku 1970 jsem byl stipendistou Guttenbergovy univerzity, získával jsem nové poznatky, zkušenosti a známosti. Byla to samozřejmě už velmi pozdní „zkušená“ (bylo mi 40 let, což je pro mladé kolegy jistě naprosto nepochopitelné), ale stála za to. Odvinulo se od ní mnoho dalšího, mimo jiné i poznání, že z odborného pohledu se nemáme za co stydět. Rozšíření a zintenzivnění práce po návratu z Mainzu přineslo mé jmenování **onkologickým ordinářem v roce 1971**. Nemýlím-li se byl to vůbec první ordinariát v československé onkologii vůbec.

V roce 1972 jsem byl přijat za člena SIOP. Zprávu o členství mi tehdy poslal sekretář společnosti profesor Jean Lemerle, dětský onkolog z Paříže, spolu s ujištěním, že nemusím platit členské příspěvky. Bylo to totiž v tehdejší politické situaci členství „načerno“.

Společně se stále narůstajícím počtem pacientů a při pozvolna se zlepšujících léčebných výsledcích bylo zřejmé, že stávající organizace pediatricko-onkologické péče na klinice nevyhovuje, že je zapotřebí poskytnout náležitou péči co největšímu počtu dětí. Je zásluhou profesora Tošovského a zejmé-



Obr. 2: První „onkologická“ lůžka na Karlově



Obr. 3: Chodba Stanice dětské onkologie.



Obr. 4: Sklepní pracovna.

na tehdejší ředitelky Dětské fakultní nemocnice **MUDr. Věry Kazimourové**, že nenáročnou rekonstrukcí části kliniky při ní vznikla v roce 1974 **autonomní Stanice dětské onkologie**, která měla tři pokoje po šesti lůžkách, ošetřovnu a nejnútnejší sociální zázemí. Kromě drobných výkonů prováděných na ošetřovně probíhal veškerý život stanice na chodbě (obr. 3). Neměli jsme příjmovou místnost, jídelnu, hernu, učebnu. Přesto jsme vnímali úspěch a radovali jsme se z něho. Zpočátku jsem byl na stanici stále jediným lékařem, ale už s vrchní sestrou Janou Faktorovou a s vlastním týmem sester. Navíc jsem získal po náročné rekonstrukci ve sklepech protějšího pavilonu, ve kterém sídlila III. dětská klinika, dvě místnosti – laboratoř a pracovnu (obr. 4) a spolu s nimi i sekretářku. Ošetřovali jsme děti se všemi druhy nádorů s výjimkou leukemií, lymfomů a nádorů mozku.

V době otevření stanice jsem zahájil práci na velké **monografii Nádory dětského věku**. Do tehdy monopolního Avicena – Zdravotnického nakladatelství jsem ji odevzdal v roce 1976, vydaná však byla až v roce 1978. Domnívám se, že stojí za to citovat na tomto místě předmluvu, kterou do ní napsal profesor Tošovský. Mnohé vysvětluje:

„Vedle poranění, která se dostala jak u nás, tak za hranicemi už před řadou let na první místo v příčinách úmrtí všech dětí, figurují hned na druhém místě tohoto smutného prvenství právě nádory

V řadě vyspělých, statistikou vládnoucích zemí onemocní nádorovým bujením v současné době každý šestý člověk. Jestliže se přes vážné výstrahy biologů, onkologů i hygieniků nechá lidstvo i nadále a ve stále větším rozsahu a takřka na každém kroku ohrožovat dalšími a dalšími karcinogeny, které moderní doba doslova chrlí, dá se očekávat, že kolem roku 2000 onemocní aspoň jednou ve svém životě zhojným bujením dokonce každý třetí člověk.

Dr. Koutecký si před 15 lety, v době, kdy nebyla onkologie zdaleka v popředí všeobecného zájmu, tyto skutečnosti uvědomil. S nezdolnou, sobě vlastní energií, s velkým nadšením a řekl bych až se svěřepou tvrdostí se začal zabývat onkologickou problematikou dětského věku. Výsledkem této usilovné práce je mimo jiné i vznik onkologické stanice naší kliniky, první toho druhu v ČSSR, kterou s úspěchem a s vynaložením všech svých sil vede. Dr. Koutecký poznal a vždycky zdůrazňuje význam opravdu časně diagnózy. Každý maligní nádor, ať už lokalizovaný kdekoliv, pokládá zásadně za náhlu příhodu. Poznal i význam skutečně komplexní léčby, tj. adekvátního opeřování, ozařování i chemoterapie a veškeré pomocné léčby, a dlouhodobě, lépe řečeno trvale nemocné sleduje a neobyčejně pečlivě dispensarizuje. Zavedl řadu terapeutických postupů, zejména právě v cílené chemoterapii, které podle potřeby vhodně a možno říci s velkým uměním modifikuje. U řady maligních onemocnění, u kterých vyřčení diagnózy do nedávna znamenalo i vyřčení neodvratitelného rozsudku smrti, se mu podařilo a v míře stále větší se mu daří podstatně snížit úmrtnost a nemocné děti ve vysokém procentu trvale vyléčit. Tak u Wilmsova nádoru až v 60% případů onemocnění. Je někdy až nuvěřitelné vidět např. plicní metastasy, jak po vhodné léčbě rychle a nejednou i trvale mizí jako sníh na jarním slunci. To jsou ty radostné stránky dětské onkologie, přinášející uspokojení.

Dr. Koutecký však nezapomíná ani na děti, u kterých se nádorové bujení zlikvidovat nepodařilo, ale které přesto žijí v relativně dobrém stavu a které potřebují stálou, řekl bych láskyplnou péči dětského onkologa. A navíc bych vyzvedl skutečně komplexní péči o děti, které jsou přes veškeré snažení odsouzeny k smrti a které přesto, a právě proto potřebují lékaře, který se jim plně věnuje a ulehčuje jim poslední měsíce, týdny, dny i hodiny strastiplného života. Jim i jejich rodičům Teprve po dlouholeté pečlivé přípravě, na podkladě pilného studia – dr. Koutecký patří i k žákům Heřmana Šikla –, a zejména na základě neobyčejně rozsáhlých vlastních zkušeností napsal s řadou našich vynikajících odborníků první českoslo-

venskou dětskou onkologii. Vůbec nepochybuji o tom, že kniha bude mít velký ohlas a zasloužený úspěch u naší lékařské obce. Přináší skutečně ucelené, moderní a praxí prověřené poučení. A zejména přináší účinnou pomoc těm snad nejtěžší postíženým, našim malým nemocným se zhojným bujením. Jsem přesvědčen, že nejenom u nás, ale i za hranicemi.“

Roku 1976 – 28. října mě zaskočil přímo na klinice, v šest hodin ráno po noční službě, srdeční infarkt. Dopadlo to dobře. Podstatně příznivější událostí bylo, že mi profesor Tošovský přidělil v roce 1977 ku pomoci na několik týdnů lékaře. Mladému **doktoru Vratislavu Šmelhausovi** se určitě moc nechtělo. Nastoupil na kliniku proto, aby se stal dětským chirurgem. Těch „několik týdnů“ se protáhlo do současnosti, doktor Šmelhaus je od roku 1983 mým zdravotnickým zástupcem a kliniku si bez něho neumím představit.

V červenci **roku 1978** se klinika dětské chirurgie spolu se stanicí dětské onkologie **přestěhovala do Fakultní nemocnice v Motole**. Mám na to zvláštní vzpomínku. O tom, že se budeme stěhovat, jsme věděli dlouho, ale nikdo z nás neznal termín stěhování. Byl jsem v červenci toho roku na dovolené a nakladatelství mi sdělilo, že Nádory dětského věku jsou na světě. Rozjel jsem se se značným vzrušením do Prahy s tím, že se cestou zastavím na klinice. Zastavil jsem se, ale kliniku, včetně mojí stanice, jsem našel úplně prázdnou. Nikde nic. Chodil jsem prázdnými chodbami a místnostmi jako náměsíčný a uvědomoval jsem si, že skončilo jedno velké životní období – karlovské a začíná nové – motolské.

V **listopadu 1978** zřídila ředitelka nemocnice MUDr. Věra Kazimourová **samostatné oddělení dětské onkologie**, jehož jsem se stal primářem. Původních 25 lůžek se brzy zvýšilo na 50 a posléze na 60. Na oddělení, umístěném v 1. suterénu (což je na úrovni okolního trávníku), nastoupilo postupně několik nových mladých lékařů. V té době jsme se už ovšem starali prakticky o nádorem nemocné děti z celého Československa (s výjimkou dětí nemocných leukemií) a nebylo ničím mimořádným, že na šedesátilůžkovém oddělení bylo 80 pacientů. Bylo to nejenom proto, že jsme pečovali o děti z celé republiky, ale podíl na tom měly i tehdejší léčebné postupy. Téměř všechny děti jsme léčili periodicky celé dva roky, ambulantní léčba byla výjimkou. Rodiče neměli pro stísněnost prostorů přístup na oddělení – jen o víkendech, kdy byla velká část dětí na propustce a samozřejmě směli k dětem umírajícím.

Motolské pracoviště, které nadále nedisponovalo žádnými pomocnými prostorami, bylo samozřejmě nesrovnatelně lepší než staré na Karlově. V dětském monobloku jsme měli všechny spolupracovníky „pod jednou střešou“. Jen s ozařováním jsme měli stále problémy. Tak jako z Karlova, i z Motola bylo třeba dovážet děti na kliniku na Karlově náměstí a když to z technických důvodů nebylo později možné, do nemocnice na Vinohradech, které tehdy řídil primář Zdeněk Chodounský. V Motole nebyl odpovídající zářič. Později, když se v Praze na Vinohradech instaloval první počítačový tomograf, se nepříjemně dojíždění zmnožilo. Vinohradskou nemocnici v této službě pak zastoupila nemocnice na Bulovce.

Provoz na tak velkém pediatrickém pracovišti přinášel velké zkušenosti, ovšem právě tak značné problémy. Zápolili jsme nejenom s nedostatkem léků (rodiče si mnohé z nich obstarávali načerno od příbuzných ze zahraničí, což jsme jim nesměli oficiálně doporučovat, ale přesto doporučovali), ale i s nedostatkem lůžek, sester, stále rozsáhlejšími plochami plísní pokrytých zdí a s mraky komárů, kteří se rodili v loužích sklepů pod oddělením.

V té době bylo renomé oddělení celostátně uznávané. Toho si bylo vědomo i vedení fakulty. Tehdejší děkan profesor Jiří Havlík se přičinil o tom, že s platností od **1. června 1983** bylo oddělení ustaveno **klinikou** a výukovou základnou studentů pro obor onkologie. Stal jsem se na dvacet let jejím přednostou a je zřejmé pokynem osudu, že tuto funkci právě při dvacetiletém výročí kliniky předám svému nástupci. (Ovšem opustit kliniku ještě nechci.) Klinika se později stala také



Obr. 5: „Strom života“ na Klinice dětské onkologie ve FNM.



Obr. 6: Nový pavilon Kliniky dětské onkologie.

subkatedrou dětské onkologie při katedře klinické onkologie IPVZ a zastává tuto činnost dosud.

Přišel listopad 1989. Změny, které přinesl, umožnily další mimořádný rozvoj kliniky. Veřejnost se seznámila s nedůstojnými podmínkami, ve kterých pobývali naši malí pacienti a ve kterých jsme museli pracovat. To bylo impulsem pro zřízení jedné z prvních nadací v republice. Instituce i jednotlivci reagovali tak příznivě, že se **nadace Národ dětem**, resp. jejím prostřednictvím získané prostředky staly základem moderního vybavení kliniky a jejího rychlého rozvoje, ale i mnoha dalších spolupracovišť.

V roce 1992 jsme zahájili díky transplantační jednotce II. dětské kliniky první autologní transplantace kostní dřeně, resp. hematopoetických progenitorových buněk u svých pacientů. Zásadní změnu přineslo v červnu 1993 **přestěhování kliniky do 1. poschodí** dětského motolského monobloku (obr. 5), prostornějšího, světlejšího a opatřeného řadou přidatných místností pro děti, které jsme až do té doby velice postrádali. Důstojný komplement přinesl i pracovní pohodu lékařům a stážovnu, která slouží klinickým seminářům a studentům.

Po přestěhování jsme zřídili **laboratoř průtokové cytometrie a vlastní transplantační jednotku**. V roce 1995 jsme zprovoznili **aferetickou jednotku** k odběrům periferních hematopoetických buněk (štěpů k transplantaci). **Rok 1996 přinesl otevření velkého nového pavilonu** (obr. 6), ve kterém je především v současné době u nás nejmoderněji vybavené **radioterapeutické pracoviště** (prim. MUDr. Jana Prausová). Poprvé za celou dobu trvání dětské onkologie jsou naši pacienti ozařováni „doma“. Ve stejné době jsme do nového pavilonu přestěhovali stávající **laboratoře** a rozšířili je o **molekulární biologickou část** (vedoucí Doc.MUDr. Tomáš Eckschlager). V roce 1997 jsme do nového pavilonu přestěhovali i rozsáhlé ambulance.

Na klinice pracuje několik zkušených, atestovaných dětských onkologů a stejná skupina zanícených a oboru oddaných lékařů mladých. Neocenitelná je skupina sester od roku 1990 vedených vrchní sestrou Janou Vojáčkovou. Laboratoř odvádí pro klinickou práci využitelnou i výzkumnou práci vysoké úrovně. Stejně tak skupina lékařů a sester na ambulanci, ve které se přirozeně počet pacientů – léčených i vyléčených neustále zvyšuje.

je. Kde je třeba pomáhají psycholožka a sociální pracovnice. Mimořádným způsobem se rozšířila činnost vědecko- výzkumná (granty, výzkumný záměr), spolupráce s řadou extramurálních a zahraničních pracovišť a s tím související činnost publikační. Diagnosticko-terapeutické postupy probíhají podle mezinárodně stanovených protokolů a jim odpovídající jsou i dosahované výsledky. Uvádí je v jednom z následujících článků prim. MUDr. Šmelhaus. Odpovídají dávnému přesvědčení Publia Ovidia Nasona, že „výsledek prověřuje čin“.

Je samozřejmé, že velkého rozvoje dosáhly i všechny s klinikou dětské onkologie spolupracující ústavy a kliniky, mnohé díky prostředkům naší nadace. Jsem proto velice rád, že interdisciplinární péče o pacienty naší kliniky má skutečně vysokou úroveň, kterou je možné srovnat s úrovní předních pracovišť světových.

Dětská onkologie roku 1964, u jejíhož zrodu jsem byl, dětská onkologie roku 1983, kdy vznikla klinika dětské onkologie a dětská onkologie roku 2003 jsou třemi kvantitativně i kvalitativně zcela odlišnými rovinami, které jsem den po dni prožíval. Stálo to za to.

Když jsem si dovilil nadepsat článek názvem česká dětská onkologie, je to proto, že po dlouhá léta znamenala pražská dětská onkologie onkologii českou, resp. československou. Doba přinesla změny, které nejsou náplní mého vzpomínání. Když jsem k názvu přidal ono „jak jsem ji prožíval“, měl jsem na mysli výpověď o vlastním niterném prožívání oboru, o okolnostech, kterým se dlouhá léta obor praktikující jedinec nemůže vyhnout. O úsilí a urputnosti, hledání a nalézání, víře a pochybnostech, naději a zklamání, odpovědnosti a pravdě, o radosti a bolesti, důvěře a jejím porušení, o nejistotě a pocitu nedokonalosti, o módě a modernosti, o úctě k minulosti a k tradici, ale také o vyrovnání a vztazích – k pacientům, jejich rodinám, spolupracovníkům, studentům, k utrpení, ale i k smrti. Na to mi, bohužel, prostor nestačí, i když to bylo vždycky podstatné.

Čtyřicet osobních let dětské onkologie jsem však za všech okolností prožíval jako nepřetržitou službu. Jsem vděčný všem, kteří mi pomáhali překonávat nesčetné překážky. Těch několik málo, kteří mi je působili, není hodno vzpomínky. Přeji české dětské onkologii i své milované klinice do dalších desetiletí úspěchy.

PŘEHLED PACIENTŮ KLINIKY DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN V MOTOLE A VÝVOJ VÝSLEDKŮ JEJICH LÉČBY V LETECH 1976–2000

PACIENT SUMMARY OF THE CLINIC OF PAEDIATRIC ONCOLOGY IN TEACHING HOSPITAL IN MOTOL AND THE DEVELOPMENT OF THE RESULTS OF THEIR THERAPY IN THE YEARS 1976–2000

ŠMELHAUS V., JKOUTECKÝ J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE
A FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE

Souhrn: V letech 1976 až 2000 jsme přijali na kliniku dětské onkologie celkem 5511 pacientů, z toho 3400 s maligními nádory. Po nárůstu počtu nově přijatých na konci 70. a počátku 80. let se průměrný roční počet nově přijatých pacientů stabilizoval. Zastoupení jednotlivých diagnóz odpovídá v literatuře uváděné incidenci dětských nádorů. Výsledky léčby se v průběhu sledovaného období dramaticky mění v souvislosti s vývojem léčebných postupů. Pravděpodobnost přežití bez ohledu na diagnózu či stadium onemocnění vzrůstá z 45 % v letech 1976 – 1980 na 74% v letech 1996 – 2000. Pokrok se však u jednotlivých diagnóz liší. Např. germinální nádory (92%) oproti maligním nádorům měkkých tkání (64%).

Summary: In the years 1976 – 2000 we had accepted 5511 altogether, 3400 of them with malignant cancers. Occurrence of single diagnosis due to the incidence of the tumours of childhood presented in the literature. The results of therapy are dramatically changing according to the development of therapeutic guidelines. The probability of surviving without considering the diagnosis the diagnosis increases from 45% in the years 1976 – 1980 to 74% in 1996 – 2000. However the progress in therapy differs at single diagnoses. For example germ cell tumours (92%) vs. malignant tumours of soft tissues (64%).

Úvod

Článek si klade za cíl seznámit čtenáře se souborem pacientů přijatých na kliniku dětské onkologie FN v Motole v letech 1976 až 2000, s vývojem skladby pacientů v průběhu let a se sumárními léčebnými výsledky podle druhů nádoru.

Pacienti

V období od 1. 1. 1976 do 31. 12. 2000 jsme přijali na kliniku dětské onkologie celkem 5 511 pacientů, z toho 3 400 s maligními nádory, ostatní měly nádory benigní nebo nenádorové afekce. Rozdělení podle let přijetí ukazuje Graf 1. Počet nově přijatých pacientů stoupá v průběhu let do roku 1990, pak následuje pokles nárůstu a relativní stabilizace počtu nově přijatých. Procentuální zastoupení jednotlivých druhů nádorů ukazuje Graf 2. Rozdělení diagnóz odpovídá všeobecným předpokladům výskytu.

Tabulka 1 ukazuje počty jednotlivých typů onemocnění ve sledovaných letech.

Výsledky

Graf 3 ukazuje pravděpodobnost přežití všech nemocných s maligními nádory bez ohledu na druh nádoru. Pacienti jsou rozdělení do skupin po 5 letech (1976 – 1980; 1981 – 1985; 1986 – 1990; 1991 – 1995; 1996 – 2000). Zlepšení výsledků v jednotlivých skupinách je evidentní.

Pravděpodobnost přežití je porovnáвана u jednotlivých skupin v 7 letech od začátku léčby a činí 45%, 49%, 56%, 64%, 74% (viz Graf 3).

Jak ukážeme dále, toto zlepšení není z různých důvodů rovnoměrně rozděleno na jednotlivé typy nádorů (Graf 4 – Graf 19):

Nádory CNS	32%;	38%;	42%;	56%;	67%,
NHL	37%;	45%;	48%;	64%;	76%,
Hodgkinova choroba	79%;	89%;	91%;	92%;	91%,
Neuroblastom	48%;	45%;	45%;	51%;	68%,
Nádory ledvin	52%;	76%;	79%;	79%;	88%,

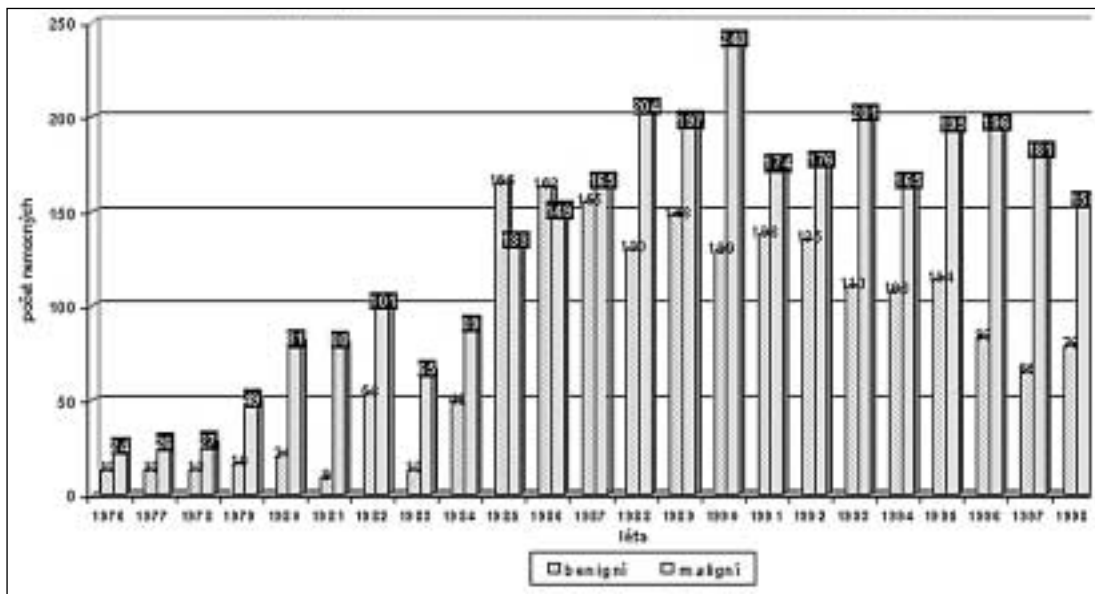
MMT	38%;	32%;	43%;	53%;	64%,
Ewing/PNET	40%;	44%;	36%;	40%;	55%,
Nádory kostí	20%;	12%;	38%;	48%;	65%,
Germinální nádory	46%;	45%;	67%;	67%;	92%,
Nádory jater	0%;	32%;	44%;	56%;	75%,
Retinoblastom	62%;	78%;	78%;	89%;	95%,
Vzácné nádory	54%;			62%,	
Melanoblastom	50%;			58%,	
LC histiocytóza	71%;	90%;	81%;	100%	

Diskuse a závěry

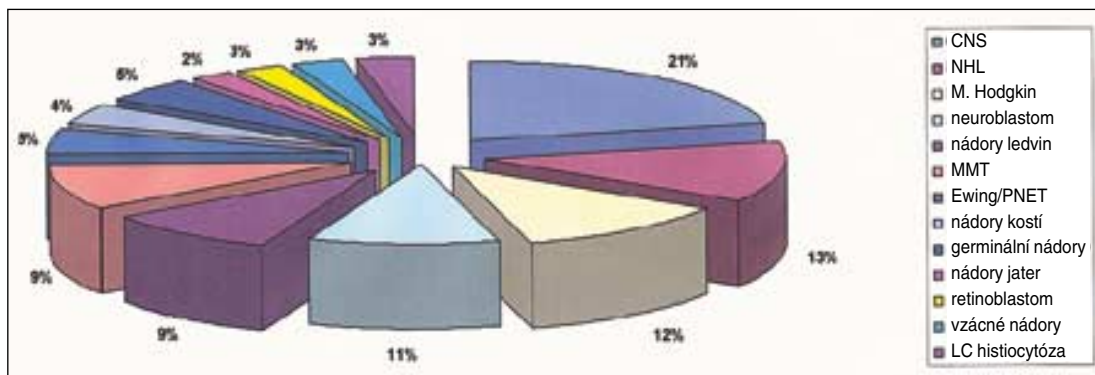
Výsledky zejména z posledního pětiletého období jsou dobře velkou srovnatelné s publikovanými souhrnnými výsledky léčby ve vyspělých zemích. U nádorů CNS bude třeba skupinu ještě rozčlenit k lepší porovnatelnosti (4). Souhrnný výsledek je velmi povzbudivý. Poněkud pod možným maximem úspěšnosti jsou v posledním pětiletém období ne Hodgkinové lymfomy, podle stadia a typu lze dosáhnout 85-100% úspěšnosti (2). Výsledky léčby Hodgkinovy choroby jsou naprosto srovnatelné se zahraničím (1). Výsledky léčby neuroblastomu a nádorů ledvin jsou v posledním období velmi dobré přes zachovalý poměr klinických stadií v porovnání s předchozími obdobími a rovněž velmi dobře korelující s výsledky v odborné literatuře (7,8).

Uváděné výsledky v léčbě nádorů měkkých tkání se pohybuje ve světě mezi 50 – 70% dlouhodobě přežívajících pacientů (9), zejména u pokročilejších stadií jsou výsledky stále neuspokojivé. Zlepšení výsledků léčby Ewingova sarkomu a PNETu v posledním období je třeba zatím hodnotit s velkou opatrností (10) a další randomizované studie jsou zcela na místě. Totéž platí i o osteosarkomu (11). Výsledky léčby nádorů jater jsou velmi závislé nejen na chemoterapii, ale i na chirurgické léčbě. Díky velmi dobré úrovni obou léčebných modalit dosahujeme v současnosti v porovnání se světem špičkových výsledků (6). Velmi dobrých výsledků dosahujeme i v léčbě germinálních nádorů a při léčbě retinoblastomu.

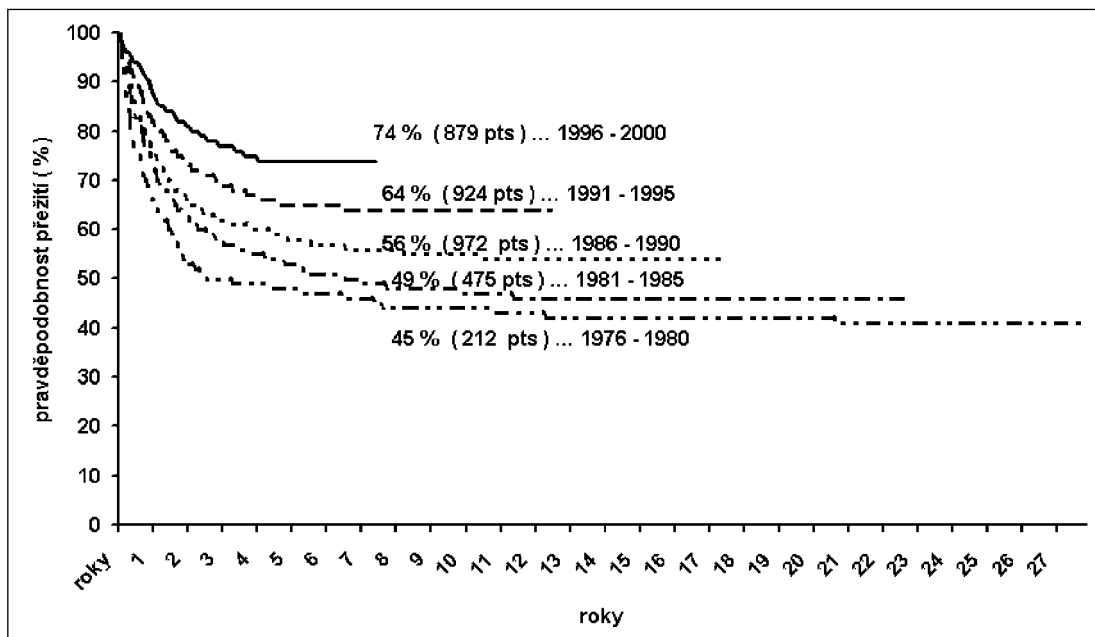
Graf 1:
Nově přijatí
pacienti na
kliniku dětské
onkologie FN
v Motole
v letech
1976–2000



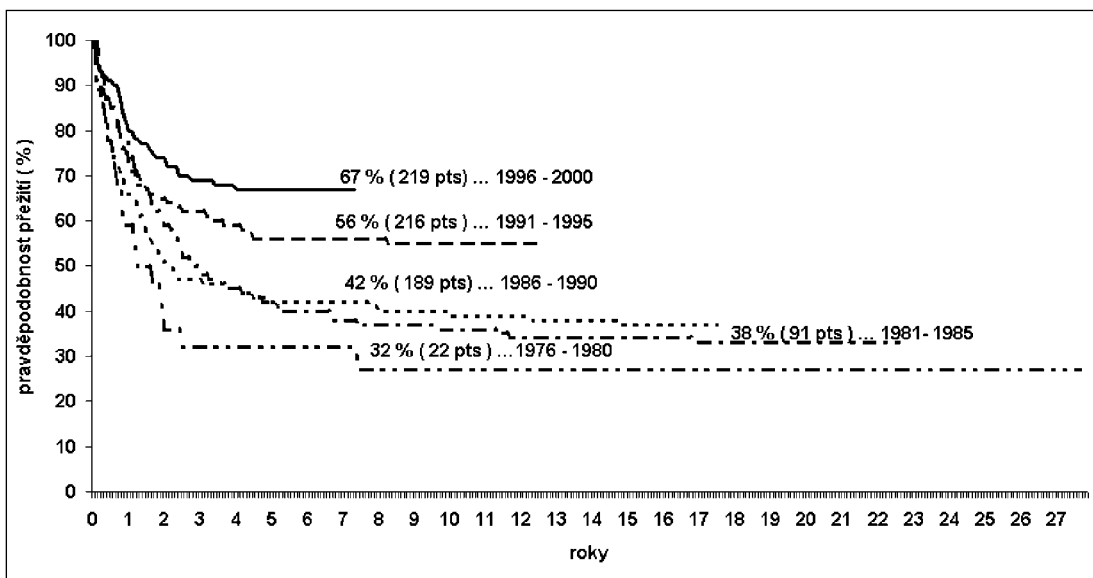
Graf 2:
Zastoupení
typů nádorů
mezi nově při-
jatými na KDO
v letech
1976–2000



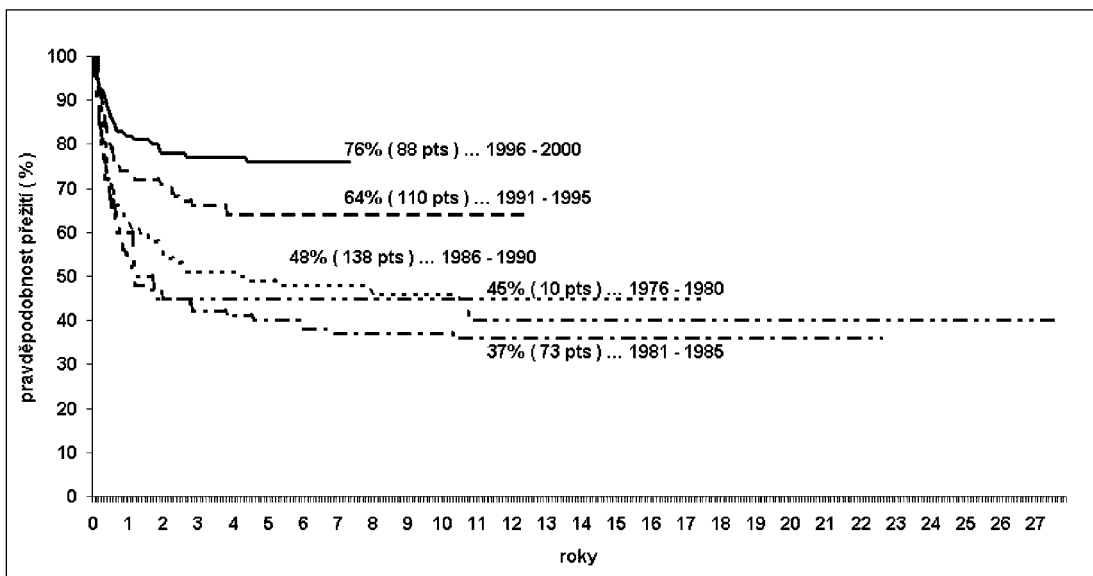
Graf 3:
Vývoj pravdě-
podobnosti pře-
žití pacientů
KDO v letech
1976–2000
(pacienti
s maligními
nádory)



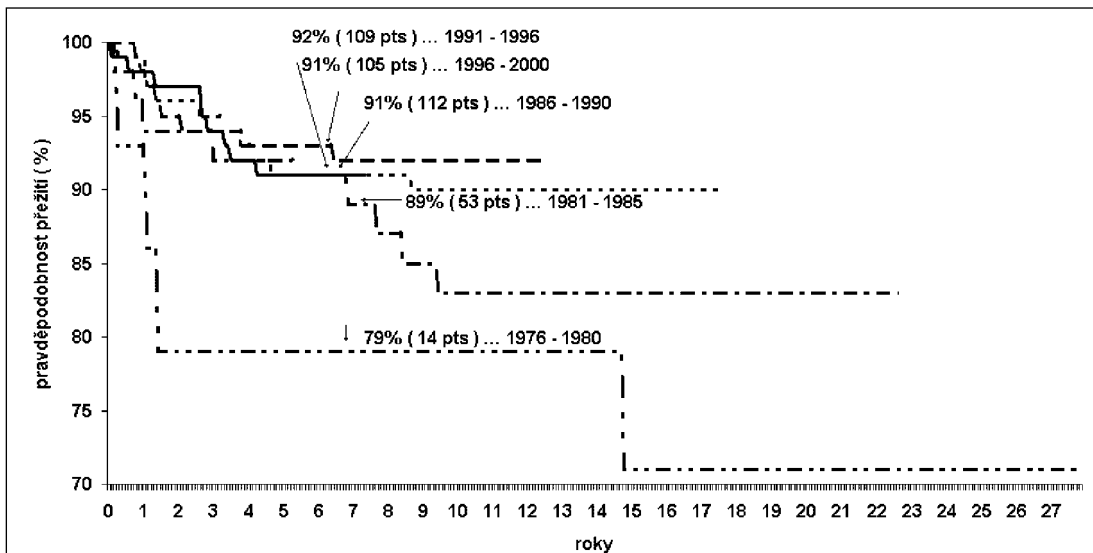
Graf 4:
Pravděpodobnost přežití pacientů s nádory CNS (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



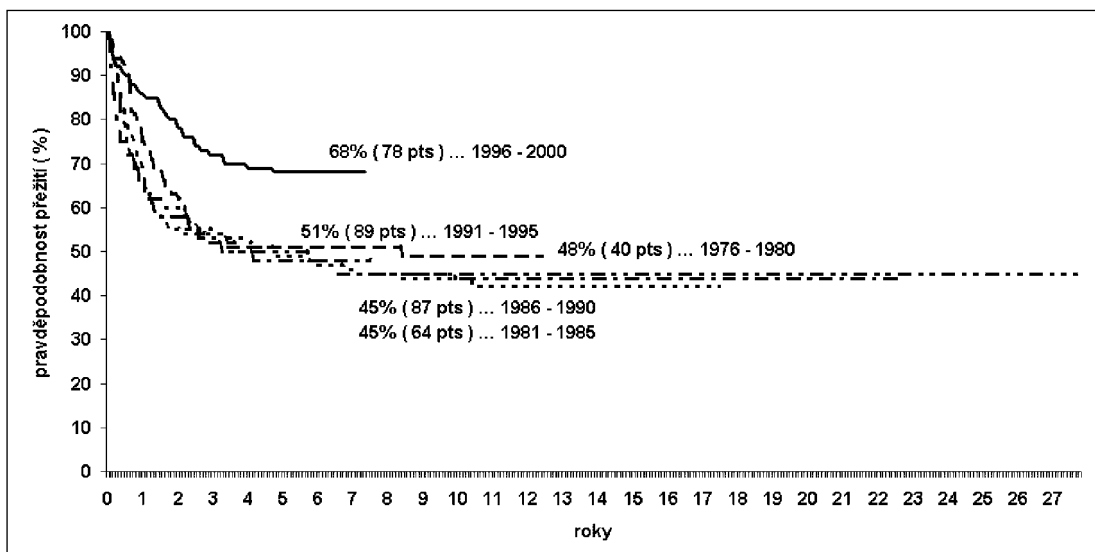
Graf 5:
Pravděpodobnost přežití pacientů s ne Hodgkinovými lymfomy (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



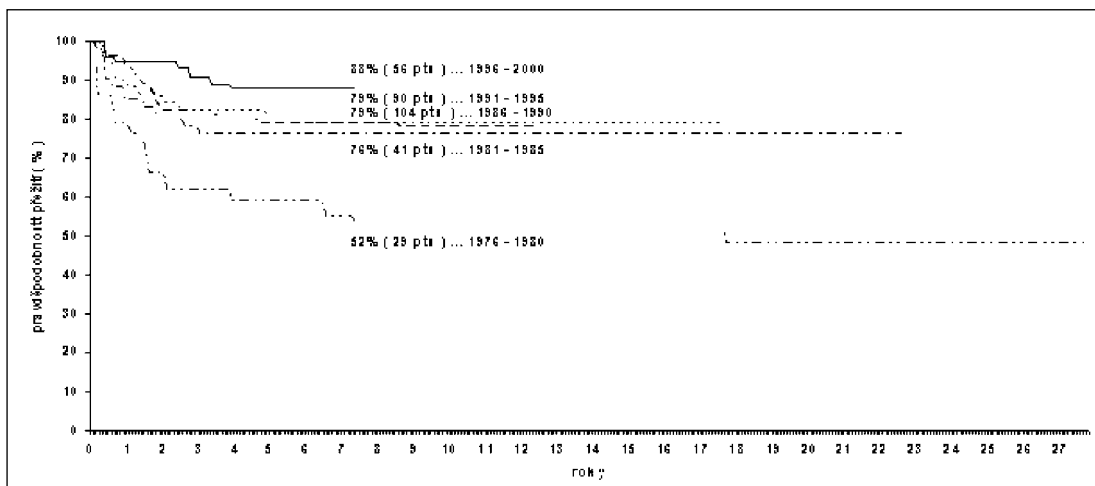
Graf 6:
Pravděpodobnost přežití pacientů s Hodgkinovou chorobou (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



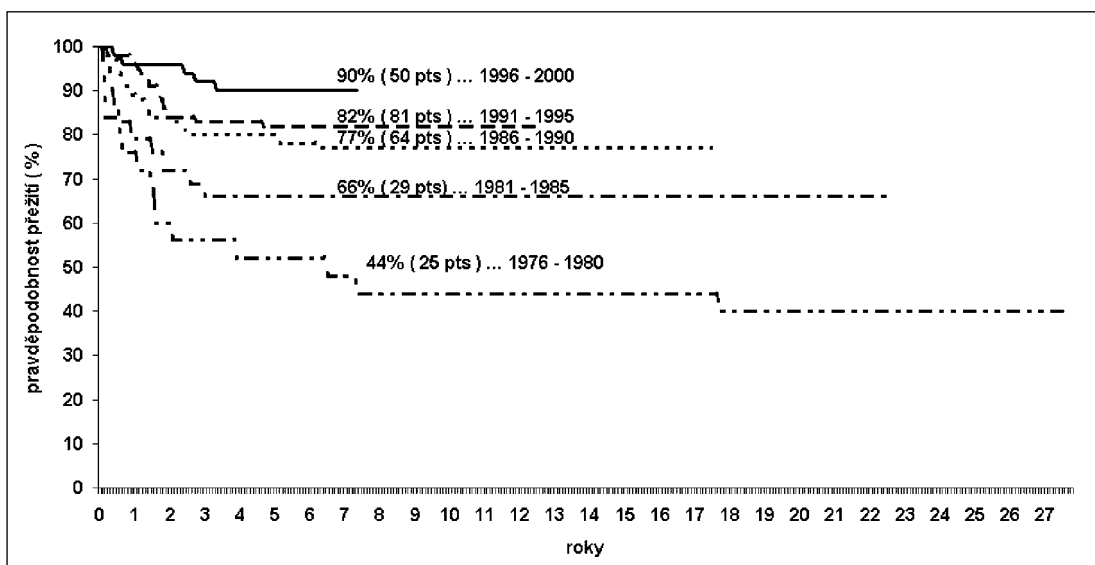
Graf 7:
Pravděpodobnost přežití pacientů s neuroblastomem (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



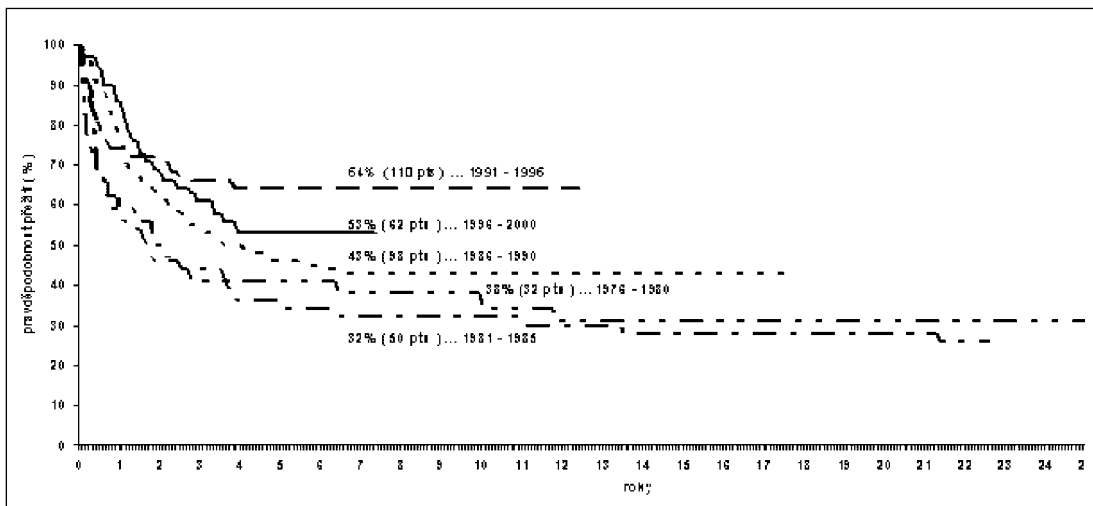
Graf 8:
Pravděpodobnost přežití pacientů s nádory ledvin (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



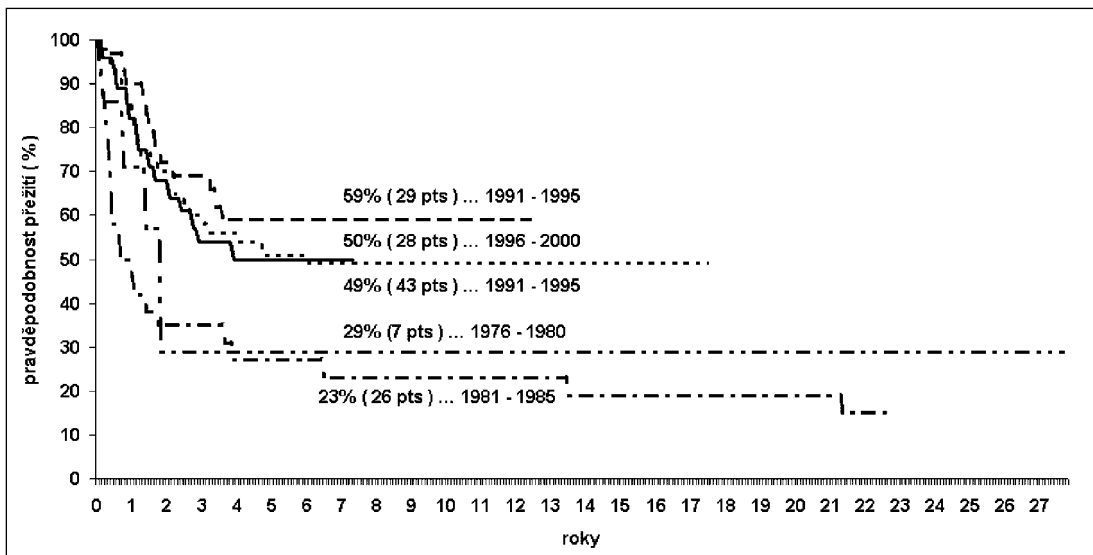
Graf 9:
Pravděpodobnost přežití pacientů s nefroblastomem (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



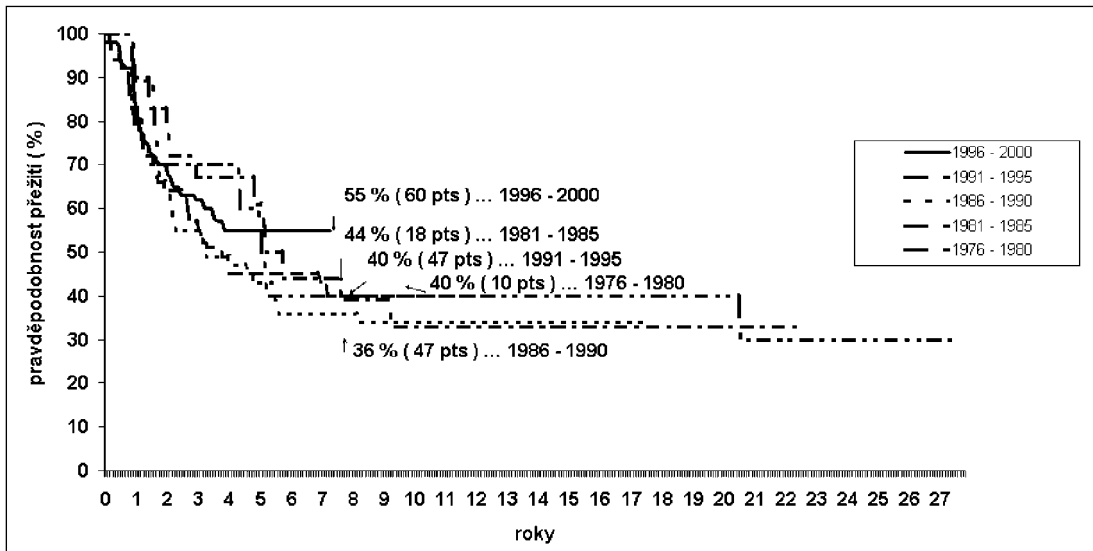
Graf 10:
Pravděpodobnost přežití pacientů s maligními nádory měkkých tkání (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



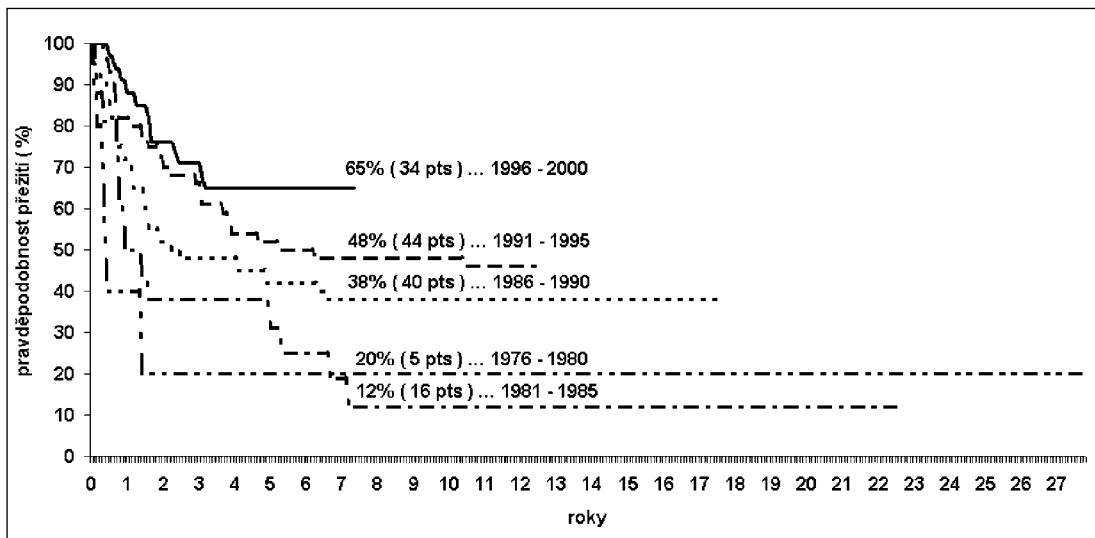
Graf 11:
Pravděpodobnost přežití pacientů s rabdomyosarkomem (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



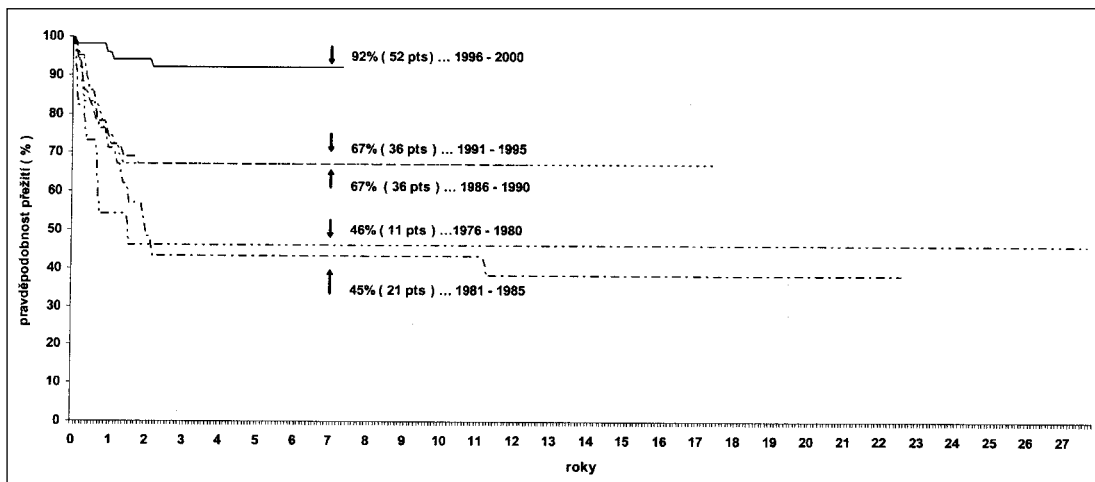
Graf 12:
Pravděpodobnost přežití pacientů s nádory skupiny Ewingův sarkom/PNET (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



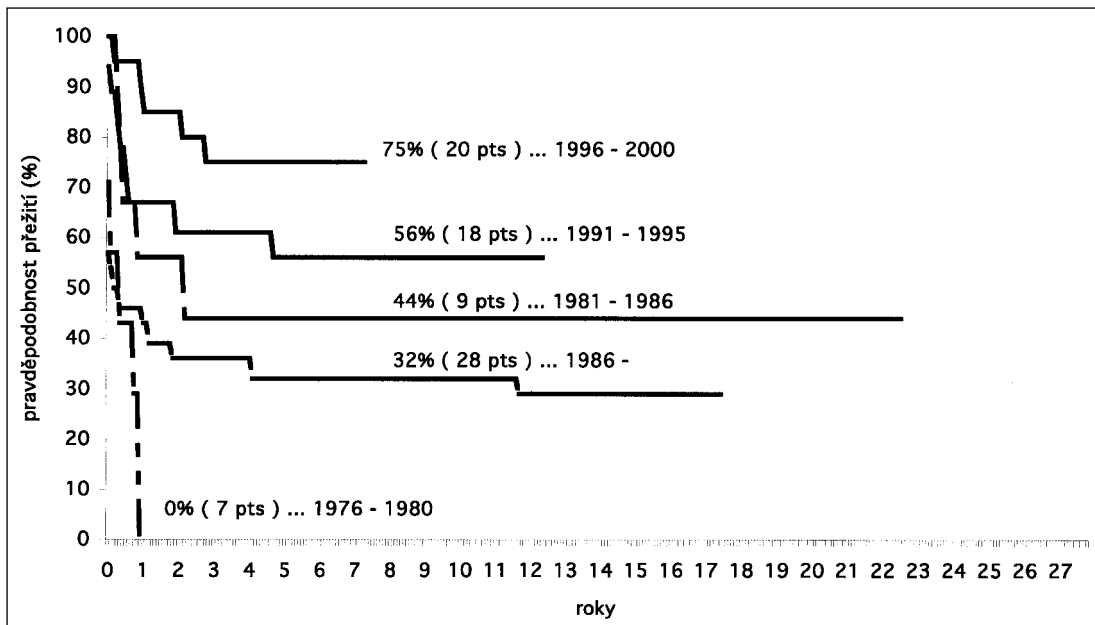
Graf 13:
Pravděpodobnost přežití pacientů s maligními nádory kostí (bez Ewingova sa. a PNETu) (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



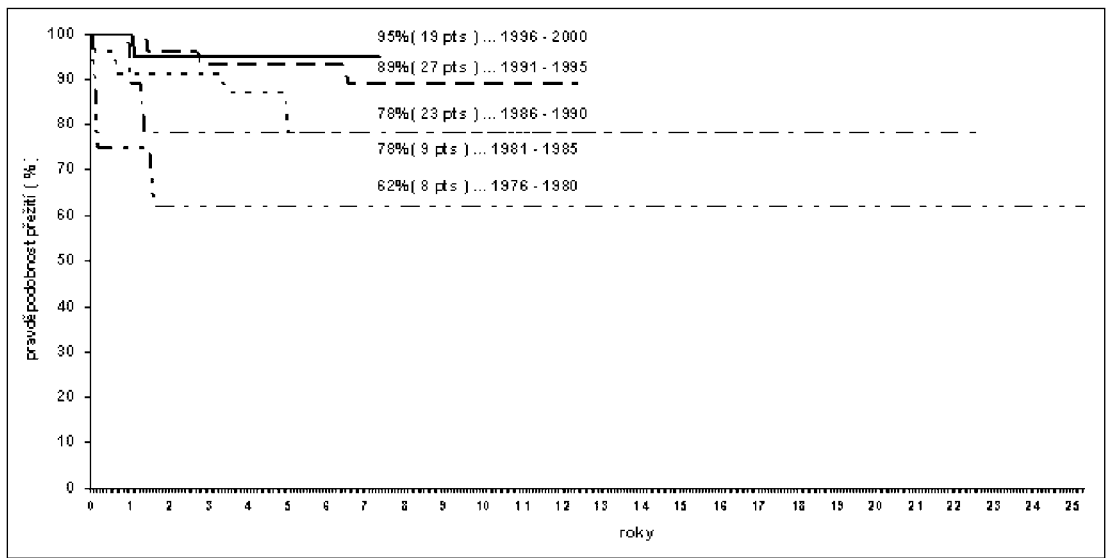
Graf 14:
Pravděpodobnost přežití pacientů s germinálními extracerebrálními nádory (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



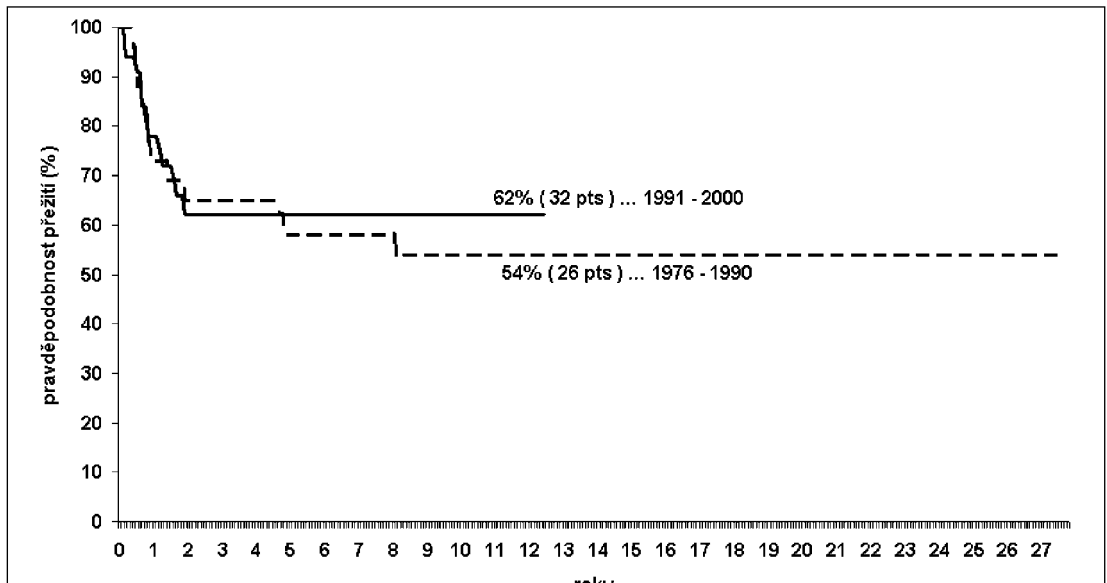
Graf 15:
Pravděpodobnost přežití pacientů s nádory jater (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



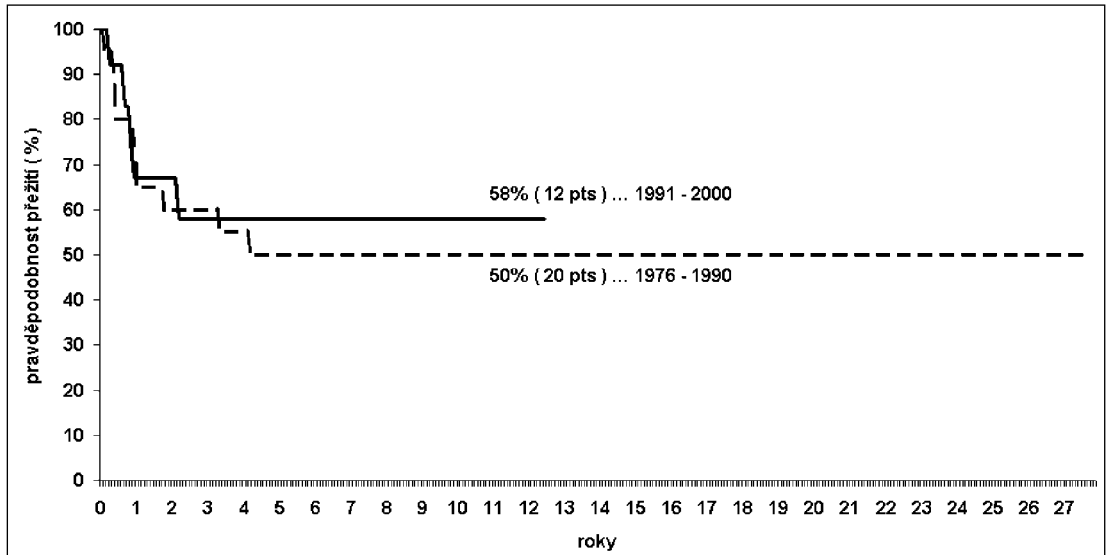
Graf 16:
Pravděpodobnost přežití pacientů s retinoblastomem (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



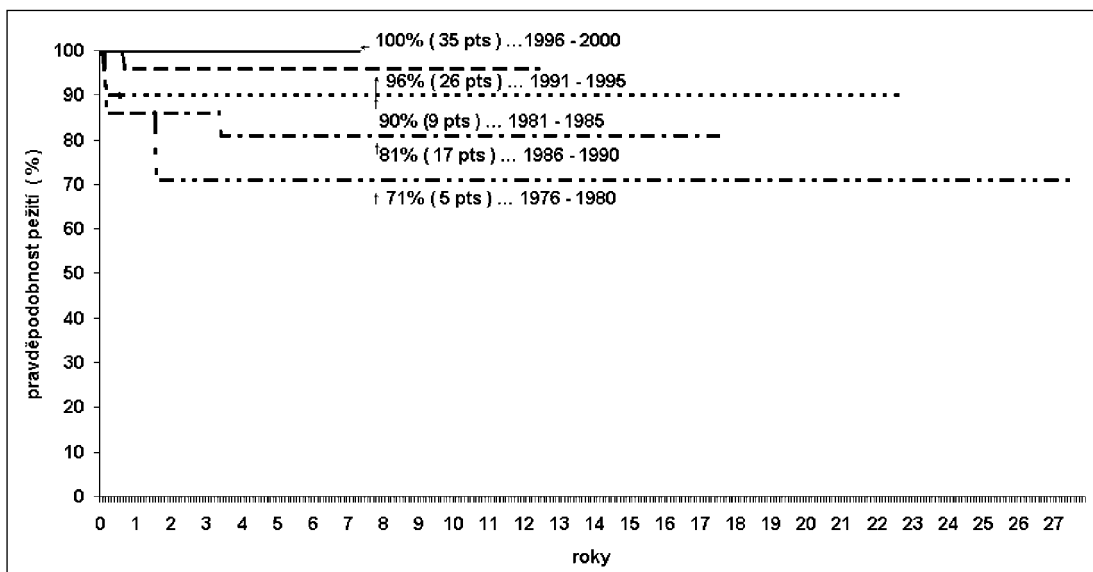
Graf 17:
Pravděpodobnost přežití pacientů se vzácnými nádory (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



Graf 18:
Pravděpodobnost přežití pacientů s maligním melanomem (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



Graf 19:
Pravděpodobnost přežití pacientů s LC histiocytózou (vývoj v letech 1976–2000; KDO FN v Motole)



Tabulka 1: Zastoupení jednotlivých druhů nádorů a jejich počet v jednotlivých letech 1976–2000.

Léta	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Benigni	13	13	13	16	21	9	53	13	49	165	163	155	130	148	129	138	135	110	108	114	83	65	79	88	101
Maligni	24	26	27	49	81	80	101	65	89	133	149	165	204	197	240	174	176	201	165	195	196	181	155	162	165

CNS	1	2	0	5	14	11	18	17	15	27	28	37	35	36	53	33	40	59	31	53	38	49	41	36	55
NHL	2	2	1	5	10	11	17	13	13	19	25	24	28	33	28	26	21	31	15	17	22	24	14	15	13
M.Hodgkin	1	1	3	3	6	9	12	5	9	18	13	20	27	23	28	23	16	20	16	34	23	26	22	18	16
neuroblastom	3	5	8	9	15	7	19	6	12	20	21	8	16	15	26	15	8	17	22	27	16	14	15	17	16
nádory ledvin	8	4	4	6	7	9	11	5	10	6	16	18	22	25	23	19	22	22	14	13	13	15	8	12	8
MMT	6	1	2	10	12	11	8	7	9	15	11	23	20	20	24	13	21	15	15	13	18	10	16	12	6
Ewing/PNET	0	2	0	2	6	6	3	3	3	3	4	4	13	11	15	7	15	4	10	11	12	15	9	14	10
nádory kostí	0	1	1	2	1	3	3	0	4	8	8	9	12	10	4	8	12	4	11	9	9	8	2	5	9
germinální nádory	1	3	1	3	2	4	5	1	5	8	5	3	9	8	11	6	6	7	12	6	16	8	11	18	4
nádory jater	0	1	4	0	2	5	0	2	2	0	4	5	6	3	10	3	4	2	5	4	6	1	5	3	5
retinoblastom	1	2	1	1	3	2	1	0	1	5	4	4	5	4	6	9	6	6	4	2	6	1	2	3	7
vzácné nádory	1	0	1	3	0	1	1	2	5	3	7	5	6	3	8	5	2	6	4	3	6	4	7	2	8
LC histiocytóza	0	2	1	0	3	1	3	4	1	1	3	5	5	6	4	7	3	8	6	3	11	6	3	7	8

Literatura

- Hudson M. M., Donaldson S. S.: Hodgkin disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Magrath I. T.: Malignant non-Hodgkins lymphomas in children disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Ladisch S., Jaffe E.S.: Histiocytoses disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Strother D R, Pollack I.F. et al. Tumor sof the central nervous systém disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Hurwitz R. L. et al.: Retinoblastoma disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Tomlinson G.E., Finegold M. J.: Tumors of the liver disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Grundy P.E. et al.: Renal tumors disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Brodeur G.M., Maris M.J.: Neuroblastoma disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Wexler L.H. et al.: Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Ginsberg J.P. et al.: Ewing_s sarcoma family of tumors: Ewing_s sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Link M.P. et al.: Osteosarcoma disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001
- Cushing B. et al.: Germ Cell Tumors disease in: Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology, J .B. Lippincott Co, Philadelphia 2001

VÝZNAM A PŘÍNOS ZOBRAZOVACÍCH METOD PRO DIAGNOSTIKU NÁDORŮ DĚTSKÉHO VĚKU

IMPORTANCE AND BENEFIT OF IMAGING METHODS FOR DIAGNOSIS OF TUMORS IN CHILDREN

NEUWIRTH J., HOŘÁK J., ZÍTKOVÁ M., LISÝ J.

KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD, UK - 2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA A FN MOTOL PRAHA

V současnosti je při včasné rozpoznání nádorové léze a při správném léčebném postupu většina nádorů dětského věku dobře léčitelná s poměrně příznivou prognózou. Platí zásada, že při podezření na nádor je nutné až do chvíle bezpečného vyloučení malignity každou lézi za maligní pokládat a podle toho s ní zacházet. Nádorová onemocnění u dětí nutno pro jejich rychlý růst a nebezpečí metastatického rozsevu považovat za onemocnění akutní. Diagnostický postup musí být rychlý, šetrný a vzhledem ke stanovení diagnózy spolehlivý.

Hlavní úlohou zobrazovací diagnostiky je:

1. Potvrzení nebo vyloučení přítomnosti nádorového procesu.
2. Určení přesné lokalizace nádoru, jeho velikosti, tvaru, ohraničení, struktury a vztahu k okolním anatomickým strukturám a orgánům.
3. Posoudit typ a předpokládanou biologickou povahu nádoru, vyjádřit se k možnostem odstranění nádoru a případně k přístupnosti nádoru k perkutánní biopsii.
4. Určení stadia nádoru podle TNM klasifikace, tj. především velikosti nádoru, jeho prorůstání do okolních tkání a orgánů, zobrazení zvětšených regionálních lymfatických uzlin a vzdálených metastáz. Tyto údaje jsou velmi často rozhodující pro volbu způsobu léčby nádoru (6).

Vzhledem k tomu, že děti nemocné nádorem jsou dlouhodobě sledované a opakovaně vyšetřované, je nutné vždy pečlivě zvažovat nutnost opakovaní zobrazovací metody v krátkém časovém intervalu a to nejen z hlediska radiační hygieny, ale i vzhledem k zátěži nemocného.

Pravidlo ALARA (as low as reasonably achievable), týkající se radiační dávky, platí pro všechny vyšetřované pacienty, ale u dětského rostoucího a vyvíjejícího se organismus je riziko radiace ještě o trochu vyšší (5). U opakovaných kontrol proto především u dětí volíme metody bez radiační zátěže, tedy ultrasonografii a magnetickou rezonanci. Invazivní vyšetření s vysokou radiační zátěží, především angiografii, u dětí již prakticky neprovádíme vůbec a nebo jen výjimečně jako metodu intervenční radiologie, např. k embolizaci nádoru nebo k cílené aplikaci cytostatik.

Moderní zobrazovací metody využívající digitální obraz je možné archivovat v digitální podobě na optických discích. Pak lze obrázky z různých metod současně hodnotit na jednom či více monito-

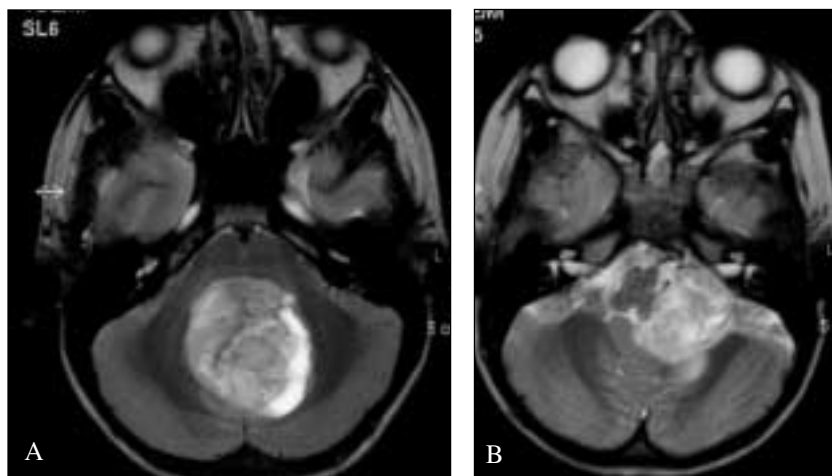
rech pracovních stanic. Systémy integrující jednotlivé digitální zobrazovací metody se označují zkratkou PACS (picture archiving and communicating system). V následujících oddílech se budeme zabývat přínosem zobrazovacích metod v jednotlivých anatomických oblastech.

Diagnostika nádorů centrálního nervového systému

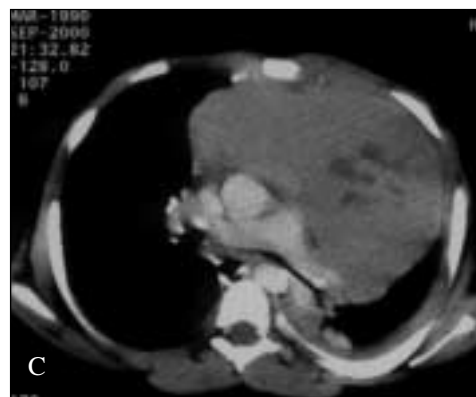
V diagnostice nádorových procesů mozku, včetně metastáz, je rozhodující zobrazovací metodou magnetická rezonance. Metoda má ze současných zobrazovacích metod nejvyšší senzitivitu a je nejlépe schopna zobrazit přesnou lokalizaci nádoru. Většina nádorů se v T2W obraze projeví zvýšenou intenzitou signálu, často s perifokálním edémem a větší nádory s výjimkou infiltrativně rostoucích přesunem středových struktur k protilehlé straně. Po i.v. aplikaci paramagnetické k.l. důsledkem porušené hematoencefalické bariéry dochází v T1W obraze ke zřetelnému zvýšení intenzity signálu nádoru, někdy v celém jeho rozsahu, jindy jen okrajově. Nejčastějším a také nejzhojnějším nádorem dětského věku je meduloblastom (obr. 1). Bývá lokalizován ve vermis mozečku a ve stropu IV. mozkové komory. Důsledkem této lokalizace brzy působí supratentoriální hydrocefalus se známkami nitrolební hypertenze. Někdy obsahuje kalcifikace nebo i cystoidní formace. Perifokální edém má nevýrazný, postkontrastně intenzitu svého signálu zřetelně zvyšuje. Význam magnetické rezonance stoupá při časném průkazu lokálních recidiv, intrakraniální diseminaci nebo při pro-

Obr. 1 - 14letý chlapec vyšetřovaný pro mozečkové příznaky. MR mozku s podáním k.l.

A) Na T2 váženém obraze v transverzální rovině solidně cystický nádor vyplňující IV. komoru.
B) Na T1 váženém obraze v transverzální rovině po podání k.l. zvyšuje nádor nehomogenně signál. Jedná se o typický obraz meduloblastomu.



Obr. 2 - 10letý chlapec vyšetřován pro kašel a dechové obtíže. A) Prostý snímek hrudníku. Homogenní zastínění levého hemitoraxu, mírný přesun srdce a mediastina doprava. B) Sonografie hrudníku. Smíšená expanze s kalcifikacemi nasedající zleva a ventrálně na stín srdeční. C, D) CT mediastina s podáním k.l. Objemná solidní expanze v předním mediastinu s drobnými centrálními nekrotizacemi, s výrazným tlakem na a.pulmonalis a bronchiální strom vlevo (C). V dolní části hrudníku velké množství tekutiny - fluidotorax vlevo (D). Na všech zobrazovacích modalitách byl lymfom na prvním místě diferenciální diagnózy, konečný histologický typ byl T-non Hodgkinský lymfom.



pagaci nádorových hmot do páteřního kanálu. Metastázy v mozku mohou být solitární, často však jsou mnohočetné, větší zpravidla s výrazným perifokálním edémem. Postkontrastně obvykle zřetelně zvyšují svůj signál, centrálně rozpadající se metastázy však jen v okrajovém prstenčitém lemu. Magnetická rezonance je proti CT citlivější zejména při průkazu drobných subpiálních nebo subependymálních metastáz (1).

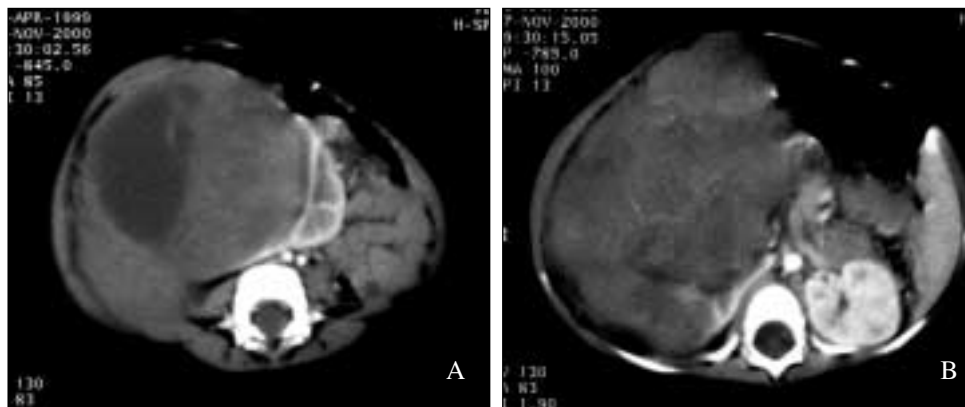
Primární nádory míchy jsou u dětí velmi vzácné. Častěji zde můžeme pozorovat extradurální extenzi paravertebrálně uložených nádorů, většinou nádorů sympatiku nebo neurofibromů, dále pak implantační metastázy maligních nádorů mozku. Primární nebo sekundární nádory páteřního skeletu mohou defigurovat páteřní kanál a působit útlak míchy. Nativní rentgenové snímky páteře jsou při postižení skeletu páteře užitečné, k posouzení páteřního kanálu a míchy je nejspolehlivější magnetická rezonance. Perimyelografie (radiokulografie), případně peridurografie jsou dnes již metody obsolentní a při vyšetřování dětí se nepoužívají.

Diagnostika nádorů hrudníku

Prostý snímek hrudníku zůstává stále jedním ze základních vyšetření v celé onkologické diagnostice a je prováděn u všech maligních nádorů. Primární nádory plic jsou na rozdíl od dospělých zcela výjimečné. U dětí se častěji setkáváme s metastatickým postižením plic, většinou u nefroblastomu nebo u maligních nádorů kostí. Metastázy bývají zpravidla mnohočetné, různé velikosti, někdy i velmi drobné. Bývají uloženy v plicním parenchymu, typicky však subpleurálně. Metastázy v pohrudniční dutině bývají provázeny někdy značně rozsáhlým pleurálním výpotkem. Nejspolehlivější zobrazovací metodou pro průkaz metastatického postižení plic je spirální výpočetní tomografie, která se dnes již u všech nádorů s možností metastazování do plic provádí rutinně před zahájením léčby. CT s vysokou rozlišovací schopností HRCT (high resolution computed tomography) se využívá především při průkazu nádorového postižení intersticia, karcinomatózní lymfangiopatie, u dětí však vzácně.

Častěji než s nádory plic se u dětí setkáme s nádorovým postižením mediastina (2). V předním mediastinu běžně vidáme hyperplastický thymus, infiltrace thymu u hemoblastózy nebo lymfomu bývá vzácná. Z uzlinových procesů bývá v předním mediastinu lymfosarkom. Ve středním mediastinu bývají lymfomy (častěji Hodgkinova než non-Hodgkinova typu) a v zadním mediastinu nádory sympatiku. Rozhodující zobrazovací metodou zde bývá výpočetní tomografie, která však může být nahrazena magnetickou rezonancí, zejména vhodně při zobrazování nádorů sympatiku a posuzování jejich extenze do páteřního kanálu. Pro průkaz lymfomů se jako rozhodující zobrazovací metoda využívá výpočetní tomografie, umožňující zobrazit i lymfatické uzliny velikosti kolem 5 mm. Za patologicky zvětšené se považují uzliny s krátkou osou delší než 10 mm. Výpočetní tomografie však dokáže zobra-

zit jen tvar, nikoliv však strukturu lymfatických uzlin (obr.2). I.v. aplikace kontrastní látky umožní odlišení lymfatických uzlin od cévních struktur. Užitečné bývá zejména odlišení anomálních žil nebo žilních kolaterál. Pakety lymfatických uzlin u lymfomů bývají ostře ohraničené a odtlačují nebo obklopují cévy. Nádory z hrudního sympatiku častěji než v jiných lokalizacích pronikají do páteřního kanálu. Větší část nádoru bývá uložena paravertebrálně, přilehlé intervertebrální foramen bývá nádorem rozšířeno a menší část nádoru proniká do páteřního kanálu extradurálně, při čemž tlačí durální vak i s míchou k protilehlé straně páteřního kanálu. Tvar nádoru je přirovnáván k přesýpacím hodinám.



Obr. 3 - Zletá dívka s hmatnou rezistencí v pravé polovině břicha. CT břicha po i.v. aplikaci k.i.

A) Okrouhlý hypodenzní útvar vtláčující se do parenchymu pravého jaterního laloku. Část nádoru je nekrotická. Při levém okraji nádoru je zbytek zachovaného normálního parenchymu ledviny. B) Rozsáhlé hypodenzní nádorové masy vyplňující pravou polovinu retroperitonea a ve značném rozsahu se vtláčující do peritoneální dutiny. Levá ledvina je intaktní. CT nález odpovídá typickému obrazu nefroblastomu pravé ledviny.

Diagnostika nádorů břišní dutiny

Oblast břicha, zejména však retroperitonea je nejčastějším místem nádorového bujení v dětském věku. Prostý snímek břicha při podezření na břišní nádor nebývá dnes již požadován. Metodou prvé volby je ultrasonografie, jejíž úlohou je expanzi objevit, určit její lokalizaci, event. výchozí orgán a zejména rozlišit cystický nebo solidní charakter léze. U intraperitoneálních cystických lézí ultrasonografie postačí ke stanovení předoperační diagnózy. U solidních lézí následuje vyšetření výpočetní tomografií a ve vybraných případech magnetickou rezonancí. Nejčastějšími maligními nádory břicha u dětí jsou neuroblastom a nefroblastom (obr. 3), dále pak lymfom, embryom, hepatoblastom a sakrokokcygeální teratom. K rozpoznání histologického typu

nádoru je důležité určení jeho výchozího orgánu, což u rozsáhlých nádorů může být obtížné. Nejčastěji působí problém odlišení nefroblastomu od neuroblastomu prorůstajícího nebo se vtláčujícího do ledviny. Existují však více či méně spolehlivá diferenciální diagnostická kritéria. Neuroblastom na rozdíl od nefroblastomu častěji obsahuje kalcifikace, obestavuje („zazdívá“) cévy, může prorůstat do páteřního kanálu (obr. 4) a ne vzácně přesahuje přes střední čáru (3). Bývá bez pseudokapsuly a nevytváří nádorový trombus.

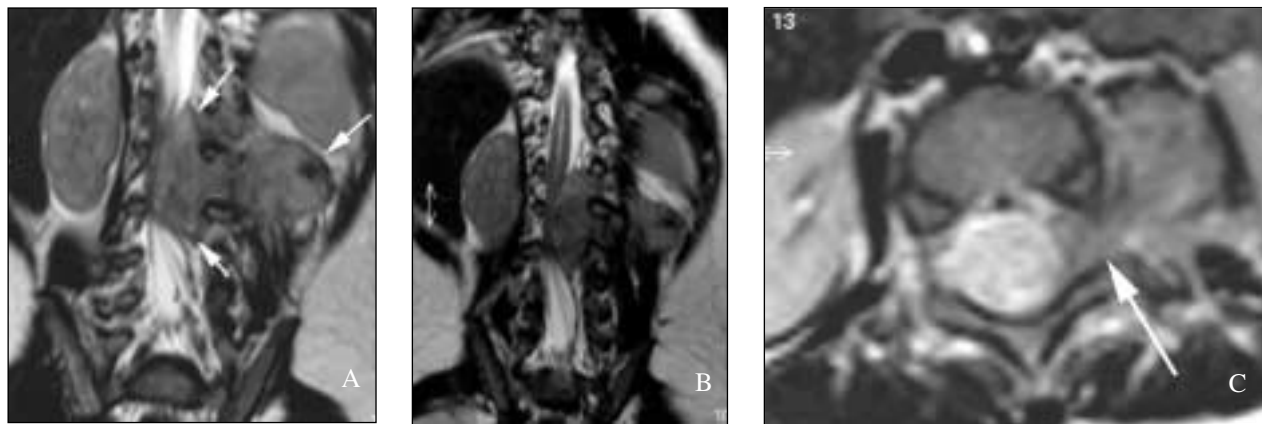
Nádory močového měchýře nejsou u dětí časté, avšak kliniky závažné. Močový měchýř je dobře přístupný ultrasonografickému vyšetření. Podmínkou je však jeho dostatečná náplň tekutinou. Podezření na nádorové postižení močového měchý-

Obr. 4 - Roční dívka s objemným neuroblastomem retroperitonea propagujícím se do páteřního kanálu.

A,B) Masa epidurálně odtlačuje a komprimuje durální vak a přes durální vak oblast cauda equina.

C) Na axiálních obrazech je dobře patrné vrůstání nádoru přes intervertebrální foramina do páteřního kanálu.

D) Na CT axiálních obrazech jsou patrné tečkovité kalcifikace v neuroblastomu a lépe lze hodnotit rozšíření intervertebrálního foramina vlevo. Po aplikaci k.i. se nádorové hmoty zřetelně sytí.

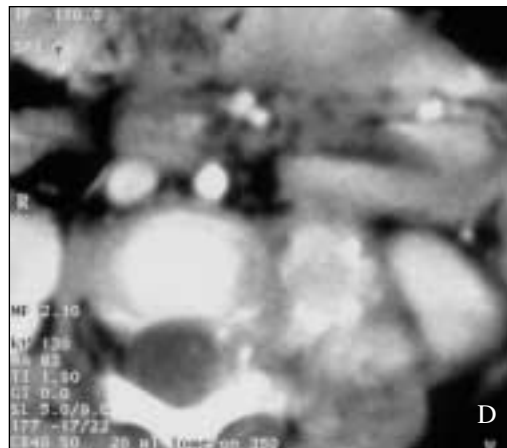


ře je vhodné potvrdit magnetickou rezonancí. Nejčastějším nádorem močového měchýře u dětí je rhabdomyosarkom (obr. 5). Typicky vyrůstá z oblasti trigona buď polypoidně intraluminálně do močového měchýře, nebo infiltruje stěnu močového měchýře s jejím nepravidelným zesílením. Časté bývá šíření do okolních orgánů s doprovodnou hydronefrózou.

Zajímavými nádory dětského věku jsou teratomy, které mohou obsahovat ložiska tuku, kalcifikace, zuby nebo kosti. Sakrokokcygeální teratom je dobře rozpoznatelný klinicky, vyšetření magnetickou rezonancí umožní posoudit jeho vztah k sousedícím strukturám. Primární nádory trávicí trubice jsou na rozdíl od dospělých zcela výjimečné, častěji lze pozorovat infiltraci středních kliček non-Hodgkinským lymfomem. Indikace bipedální lymfografie se v současnosti zúžila jen na lymfomy Hodgkinova typu, u nichž nebyl při ultrasonografii nebo výpočetní tomografii břicha zjištěn jednoznačný patologický nález.

Zobrazovací diagnostika pohybového ústrojí

U nádorového postižení skeletu je první a většinou i diagnosticky rozho-



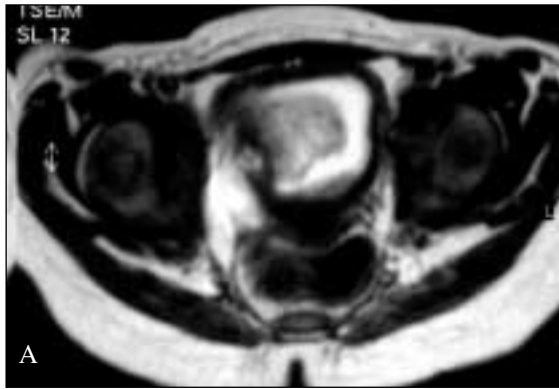
Obr. 5 – Jednoruční dívka s dysurií. T2 obrazy MR ve třech rovinách.

A) Rozšíření stěny močového měchýře bazálně, nádorové hmoty se vtlačují do tekutého obsahu močového měchýře.

B) Rozšíření báze močového měchýře nádorem, nádor se vtlačuje do tekutého obsahu močového měchýře.

C) Nádorové hmoty infiltrují stěnu močového měchýře vpravo a působí rozsáhlý defekt v tekutém obsahu měchýře.

Po operaci byla histologicky potvrzena diagnóza rhabdomyosarkomu močového měchýře.



dující zobrazovací metodou prostý snímek. V některých případech může být nativní obraz postižené kosti tak charakteristický, že je možné se přiblížit histologické diagnóze. V jiných případech bývá naopak zcela netypický, často neodlišitelný od osteomyelitidy, vyžadující biopsii. Na prostém snímku lze pozorovat osteolýzu, lamelární nebo spikuloidní periostální reakci, osteosklerózu i osteoporózu. Vzácně nebyvají ani patologické zlomeniny v místě nádoru. V nativním obraze lze do jisté míry posoudit i postižení přilehlých měkkých tkání. Při vyšetřování maligních kostních nádorů však

stále větší úlohu hraje magnetická rezonance, při které jsou nádory kostí včetně přilehlých měkkých tkání zpravidla nejlépe viditelné v sekvencích potlačujících tuk, samozřejmě s výjimkou lipomu. Důležité je přesné posouzení rozsahu extraosální složky nádoru, jejíž regrese ukazuje na správně zvolenou léčbu. Před resekci nádoru je významné posouzení rozsahu nádorové infiltrace kostní dřevě, které může být někdy rozsáhlejší, než by se zdálo z makroskopického vzhledu nádoru.

Nádorové postižení měkkých tkání lze větší spolehlivě odhalit ultrasonograficky, stejně jako rozlišit cystický nebo solidní charakter expanze. Někdy bývá možné pomocí barevného dopplerovského zobrazení určit i charakter vaskularizace útvaru. K přesnějšímu určení rozsahu nádoru bývá užitečné vyšetření magnetickou rezonancí. Vyšetřujeme zpravidla v T2W sekvencích potlačujících tuk, extraosální nádory bývají tak zpravidla zřetelně hypersignální.

Při podezření na metastatické postižení skeletu se pro svoji vysokou senzitivitu jako prvá zobrazovací metoda významně uplatní scintigrafie, podle výsledku doplněná cílenými prostými snímky. V nejasných případech bývá přínosem magnetická rezonance, která ne zřídka může scintigrafii senzitivitou překonat.

Závěr

Zobrazovací diagnostika je tradičním, ale stále se bouřlivě rozvíjejícím lékařským oborem, hrající rozhodující úlohu při odhalování a určování stadií nádorů. U dětských pacientů má své specifické zvláštnosti, vyžadující co nejužší specializaci pro tuto problematiku. Nezbytnou podmínkou včasného rozpoznání nádorového postižení u dětí je co nejužší spolupráce pediatra, pediatrického onkologa a pediatrického radiologa. Hlavní perspektiva oboru spočívá v nahrazování zobrazovacích modalit využívajících ionizujícího záření magnetickou rezonancí a ultrasonografií.

Texty napsány za podpory výzkumného záměru číslo 111300005 MŠMT ČR „Optimalizace komplexní péče o děti s nádorovým onemocněním“.

Literatura

1. Burgener FA, Meyers SP, Tan RK, Zaunbauer W: Differential diagnosis in Magnetic resonance Imaging. Thieme, Stuttgart 2002, 1. Vydání
2. Carty, H., Brunelle, F., Ringertz, H., Shaw, D., Kendal, B.: Imaging Children. Churchill, Livingstone, London 1995
3. Hořák, J., Belšan, T., Neuwirth, J.: Přínos magnetické rezonance při zobrazovací diagnostice nádorů sympatiku. Cs. Radiol. 56, 2002, č.4, s. 224- 227.
4. Siegel, M.J.: Pediatric sonography, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia III. vydání, 2001.
5. Siegel, M.J.: Pediatric body CT, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, I. vydání, 1999.
6. Vanel, D., Stark, D.: Imaging strategie in Oncology, Wiley-Liss Division, New York, 1993

POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE V DIAGNOSTICE DĚTSKÝCH NÁDORŮ

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN PEDIATRIC MALIGNANCIES

BĚLOHLÁVEK O., KABIČKOVÁ E.*

PET CENTRUM – NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA

*KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE – 2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK, PRAHA

Souhrn: Pozitronová emisní tomografie (PET) je v současnosti nejdynamičtěji se rozvíjející zobrazovací modalita na světě. Její klinický přínos je již dobře definován u různých nádorů dospělých pacientů, u dětí jsou zatím omezené zkušenosti. V této práci je stručně vysvětlen princip PET a jsou shrnuty dosavadní zkušenosti u dětských pacientů. Za 3,5 roku existence PET centra Praha bylo provedeno 193 onkologických vyšetření trupu u dětských pacientů (3 %). PET se zatím dobře osvědčila při stagingu před léčbou, k vyhodnocení reziduální nemoci po léčbě a při včasné diagnostice recidivy nádoru. V analyzovaném souboru 28 vyšetření pro lymfom, resp. 25 vyšetření pro sarkom, PET vedla ke změně léčebného postupu v 18 %, resp. 36 %. PET je neinvazivní zobrazovací metoda s velkým diagnostickým potenciálem pro dětskou onkologii.

Abstract: Positron emission tomography (PET) is now the most dynamically developing imaging modality worldwide. Its clinical benefit for different tumours in adults is well documented. There is limited experience with children. The principle of PET is briefly explained in this work and the experience to date with children is summarised. In 3.5 years of operation of PET Centre - Prague 193 oncological investigations of the trunk in children were carried out (3 %). PET proved helpful in staging before treatment, in the assessment of residual disease after treatment, and in the early diagnosis of tumour recurrence. In the analysed group of 28 investigations due to lymphoma and 25 investigations due to sarcoma, PET changed the course of therapy in 18 % and 36 % of cases respectively. PET is a non-invasive imaging modality with high diagnostic potential for pediatric oncology.

Historie PET

Základy pozitronové emisní tomografie (PET) byly položeny před 30 lety. Její vývoj byl ovšem pomalý a 20 let byla využívána téměř výhradně pro vývojové a výzkumné účely především v oblasti kardiologie a neurověd. Ve vývoji PET sehráli významnou úlohu i čeští vědci. V roce 1968 Pacák a kol. [1, 2] jako první na světě syntetizovali v Praze 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glukózu (FDG) - látku, bez níž se dnes klinická PET neobejde.

Teprve od poloviny 90. let začala být PET používána i v klinické praxi. Za přelomový lze považovat rok 1999, kdy americká Medicare začala hradit onkologická PET vyšetření s použitím FDG, čímž nastal opravdový rozmach metody. V loňském roce byla PET vyhodnocena jako nejdynamičtěji se rozvíjející lékařská zobrazovací modalita na světě. U nás se tento trend podařilo zachytit v pražské Nemocnici Na Homolce, kde byl v roce 1999 instalován první tomograf. Od roku 2000 je výkon hrazen ze zdravotního pojištění. Dosud zde bylo provedeno přes 6.000 PET vyšetření; cca 85 % tvoří onkologické indikace.

Princip PET

Tak jako běžná scintigrafie i PET registruje záření emitované pacientem poté, co mu bylo podáno vhodné radiofarmakon. Princip detekce je ale jiný: při β^+ rozpadu je emitován pozitron, který anihiluje s blízkým elektronem za vzniku dvou kvant záření gama vzdalujících se od sebe po přímce. Oba fotony jsou registrovány prstencem detektorů kolem pacienta. Lze tak určit dráhu jejich letu. Znalost velkého množství takových přímků umožňuje rekonstruovat obraz rozložení aktivity v těle pacienta. Výhodou PET oproti scintigrafii je vyšší citlivost, prostorové rozlišení a především využití jiného spektra radionuklidů (¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, aj.). S těmito radionuklidy lze syn-

tetizovat nepřebornou škálu molekul sloužících k zobrazení nejrůznějších biologických pochodů. V klinické praxi je ale zatím rozšířena jen FDG.

Farmakokinetika FDG

Glukóza a analogicky i FDG je do buněk dopravována pomocí různých transportních proteinů. V buňce jsou glukóza i FDG ve vzájemné kompetici fosforylovány pomocí enzymu hexokinázy na glukózo-6-fosfát a 2-FDG-6-fosfát. 2-FDG-6-fosfát nemůže být dále metabolizován a v buňce se tedy hromadí. V malé míře však probíhá reverzní reakce za pomoci enzymu glukózo-6-fosfatázy a FDG tak může být z buňky částečně vyplavována.

Nádorové buňky mívají zmnoženy inzulín non-dependentní glukózové transportéry. Dále mívají zvýšenou rychlost fosforylace a sníženou hladinu glukózo-6-fosfatázy. Díky všem těmto faktorům je akumulace FDG v nádorových buňkách obvykle výrazně zvýšená.

Pro zobrazení nádorů se doporučuje 6 hodinové lačnění, aby byla co nejnižší hladina glykémie a minimalizovala se kompetice FDG s glukózou - substrátů pro hexokinázovou reakci. Zvýšená hladina glykémie (např. u diabetiků) vede ke zhoršení kontrastních poměrů mezi nádorem a krevním pozadím. Lačnění je také provázáno nízkou hladinou inzulínémie, což vede k nízké akumulaci FDG v okolních zdravých tkáních a dalšímu zlepšení kontrastu nádoru. Akumulaci FDG v nádorových buňkách to ovšem nezhoršuje, protože glukózové transportéry nádorových buněk jsou většinou inzulín non-dependentní.

Další PET radiofarmaka

Akumulace FDG vyjadřuje konzumpci glukózy. S jinými radiofarmaky lze postihnout i další vlastnosti nádorových buněk. Např. fluoro-ethyl-tyrosin (FET) odráží proteosyntézu, fluo-

ro-thymidin (FLT) mitotickou aktivitu a fluoro-cholin (FCH) výstavbu fosfolipidových buněčných membrán. Zajímavé je použití ^{18}F -DOPA, ^{18}F -dopaminu nebo derivátu octeotidu značeného ^{18}F nebo ^{68}Ga pro zobrazení neuroendokrinních tumorů. Zatím existuje jen málo zkušeností s těmito slibnými radiofarmaky a jejich klinické uplatnění se teprve hledá. Postavení FDG je doposud tak dominantní, že pod indikací k PET se obvykle míní vyšetření pomocí FDG. Přesný název vyšetření je ovšem vystižen zkratkou FDG PET.

Fúze obrazů

PET je funkčním zobrazením, které za anatomickými zobrazovacími metodami (CT, MRI) pokulhává ve schopnosti přesně lokalizovat ložisko. Výpočetní algoritmy umožňující vzájemnou prostorovou registraci tomografických řezů PET s CT či MRI a fúzi jejich zobrazení jsou dnes dostupné i u nás. Lze tak přesněji lokalizovat funkční abnormalitu či naopak funkčně charakterizovat anatomickou lézi. Většinu rozšíření této technicky náročné procedury brání především organizační aspekty a dosažení podobné polohy (flexe, rotace, dýchání) pacienta při obou vyšetřeních. Řešením je nová generace hybridních PET/CT skenerů, u nichž je plnohodnotný PET i CT skener integrován do jediného přístroje, takže lze obě vyšetření provést naráz.

Klinické využití FDG PET v onkologii

Využití FDG PET je v klinické onkologii neobyčejně široké, neboť obecně umožňuje:

- lokalizovat neznámý primární tumor;
- upřesnit biologickou povahu známého tumoru;
- provádět staging/restaging nádorového onemocnění;
- monitorovat efekt léčby;
- včasné odhalit recidivu nádorového onemocnění.

Důvodem je skutečnost, že většina zhoubných nádorů velmi výrazně akumuluje FDG, a že rozsah snímání PET bez problémů pokryje celý trup a v případech potřeby i celé tělo. Vysoký kontrast nádoru vůči pozadí běžně umožňuje zobrazit nádory od cca 5 mm v průměru. Pokud ovšem nádor FDG akumuluje jen málo, nelze zobrazit ani velké nádory. FDG je vylučována do moči, nelze proto zobrazit nádor lokalizovaný v močových cestách, s nižší citlivostí je třeba počítat i v oblastech ledvin a mozku (vysoká utilizace glukózy v neuronech zhoršuje kontrastní poměry).

Jak z historického úvodu vyplývá, až v posledních 5 letech existuje dostatek publikovaných klinických zkušeností, které dokládají, že indikace k FDG PET splňuje kritéria „evidence-based medicine“. Naprostá většina výzkumných prací byla z důvodů etických, radiační ochrany a frekvence nádorů orientována na dospělé pacienty. Využití FDG PET v dětské onkologii je v písemnictví zatím zmiňováno zřídka. Také

v Nemocnici Na Homolce byli zprvu vyšetřováni především dospělí pacienti. Když se na tomto pracovišti v souladu s literárními údaji podařilo doložit jednoznačný přínos FDG PET u dospělých s lymfomy, byla zahájena úzká spolupráce s Klinikou dětské onkologie (KDO) 2. LF UK a začaly být vyšetřovány děti s tímto onemocněním [3]. Podobně tomu bylo i u sarkomů, které tvoří druhou větší skupinu nádorů u dosud vyšetřených dětí v Nemocnici Na Homolce.

Během 3,5 roku existence PET centra bylo provedeno 193 vyšetření trupu z onkologické indikace u pacientů mladších 18 let. Z toho 148 (77 %) pacientů bylo indikováno z KDO. Podíl dětských pacientů činí 3 % na celkovém počtu vyšetření trupu. Spektrum nádorů je patrné z grafu 1.

Lymfomy

U dospělých pacientů byl přínos FDG PET již dostatečně doložen jak při stagingu lymfomů před léčbou, tak pro posouzení efektu chemoterapie v jejich časných fázích. Náš dosud zpracovaný soubor [4] čítá 28 FDG PET vyšetření u 20 dětí s non-Hodgkinským lymfomem ve věku 5,2 – 17,8 let. FDG PET byla indikována v polovině případů pro staging před léčbou a ve druhé polovině případů pro restaging 4-6 týdnů po ukončení léčby. Důležitým zjištěním je, že u žádné pozitivní léze dle konvenčního stagingu nebyla FDG PET falešně negativní. Informace z FDG PET vedly ke změně léčby v 18 % případů: jedna iniciální chemoterapie byla intenzifikována a 4 konsolidační terapie byly změněny.

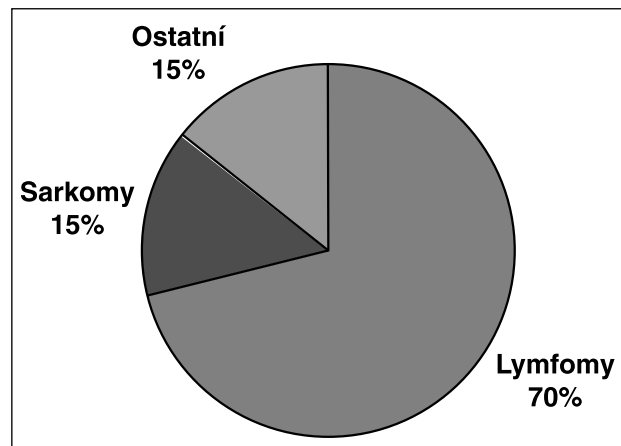
Obř. 1: U 11-letého chlapce byl po tonsilektomii prokázán lymfom Burkittova typu. Konvenční vyšetření prokázala postižení lymfatických uzlin vlevo na krku. FDG PET navíc odhalila mnohočetná ložiska ve skeletu v dutině břišní a v játrech. To vedlo ke změně klinického stádia a k výrazně intenzivnější chemoterapii.



Sarkomy

V literatuře jsou popisovány slibné výsledky FDG PET pro zobrazení sarkomů. V našem souboru 25 vyšetření u dětí se sarkomy (7 dětí se sarkomem měkkých tkání, 6 s Ewingovým sarkomem, 6 s osteosarkomem) změnila FDG PET léčebný postup u jednoho případu ze 7 při iniciálním stagingu, ve 4 případech ze 13 při posouzení nádorového rezidua po léčbě a ve 4 případech ze 5 při průkazu recidivy, celkově ve 36 %. Vyloučil se ze skupiny Ewingův sarkom, kde FDG PET nezměnila postup ani po jednom z 8 vyšetření, pak byl terapeutický

Graf 1: Spektrum vyšetřovaných nádorů u dětí celkem.



Obr. 2: 11-letý chlapec po odstranění epiteloidního sarkomu měkkých tkání distální části pravého předloktí byl indikován k FDG PET pro průkaz eventuálního nádorového rezidua při negativní MRI. FDG PET odhalila zvýšenou konzumpci glukózy v místě původního tumoru. Následná chirurgická revize prokázala perzistenci nádoru.



postup změn u 53 % případů osteosarkomu a u sarkomu měkkých tkání. Význam FDG PET zvláště vynikne, uvědomíme-li si, že se jednalo o pacienty, u nichž byly vyčerpány možnosti konvenčních zobrazovacích metod.

Další solidní nádory

Kromě nádorů obvyklých v dospělém věku melanom, germinální tumory, nádory hlavy a krku se nám u dětí osvědčila FDG PET i u nefroblastomu.

Závěr

Velkou výhodou FDG PET pro dětské pacienty je neinvazivnost metody; radiační zátěž je srovnatelná např. s CT vyšetřením. I když bylo zatím publikováno poměrně málo prací zabývajících se FDG PET u nádorů dětí, naše zkušenosti svědčí o velkém potenciálu metody. FDG PET umožňuje významnou měrou zpřesnit staging nádorového onemocnění a optimali-

Obr. 3: 16-letá dívka po chemoterapii pro relaps nefroblastomu v plicích byla odeslána k FDG PET pro suspekci z další recidivy. Vícečetná ložiska hypermetabolizmu glukózy v plicích představují relaps onemocnění.



zovat tak léčebný postup. Metoda je schopna posoudit reziduální onemocnění po léčbě a časně zachytit relaps onemocnění. Díky navázané spolupráci KDO 2. LF UK s PET centrem Nemocnice Na Homolce se na prahu nového století otevřela další kapitola v diagnostice nádorů u dětí v ČR.

V nejbližší budoucnosti lze očekávat zlepšení omezené dostupnosti PET vyšetření díky probíhající instalaci druhé PET kamery v Nemocnici Na Homolce. Jedná se o nejmodernější hybridní PET/CT skener, který by měl vnést novou kvalitu do vyšetření a pravděpodobně časem ovlivnit i diagnostické postupy.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR: NC/7568-3

Literatura

1. Pacák J., Točík Z., Černý M.: Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose, Chem. Commun. 1969, 77.
2. Pacák J., Černý M.: History of the first synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose the unlabeled forerunner of 2-Deoxy-2-[18 F]Fluoro-D-Glucose. Molecular Imaging and Biology 4 (2002), No. 5, 352–354.
3. Kabickova E., Belohlavek O., Drahokoupilova E., Cumlivska E., Belsan T., Snajdauf J., Mracek J., Kodet R., Koutecky J.: Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in pediatric oncology - Impact on patient management in single institution. Abstract No: O128 in: Med Pediatr Oncol 39 (2002),No.4,p.251.
4. Kabickova E., Belohlavek O., Chanova M., Cumlivska E., Kyncl M., Snajdauf J., Kodet R., Koutecky J.: Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in childhood non-Hodgkin's lymphomas: impact on clinical management. Pediatr Hematol Oncol 2003, 25 (4), abstract No: 84.

RADIONUKLIDOVÁ DIAGNOSTIKA A TERAPIE TUMORŮ DĚTSKÉHO VĚKU

RADIONUCLIDE IMAGING AND TREATMENT OF CHILDHOOD MALIGNANCY

KŘÍŽOVÁ H., VLČEK P.

KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY A ENDOKRINOLOGIE, UK 2.LF A FN V MOTOLE, PRAHA

Souhrn: Nukleární medicína hraje po dlouhou řadu let důležitou roli v diagnostice dětských pacientů s nádorovým onemocněním. Scintigrafické metody oproti anatomickým zobrazovacím metodám, jako je CT, sonografie a NMR, podávají navíc informaci funkční. Scintigrafie může být využita v iničiálním stagingu onemocnění, při hodnocení efektu léčby, detekci recidivy onemocnění a komplikací onkologické léčby. Radiofarmaka mohou být užita také terapeuticky. V článku jsou uvedena jednotlivá radiofarmaka využívaná v dětské onkologické diagnostice a terapii.

Abstract: Nuclear medicine plays an important role in the management of childhood malignancy, particularly in the solid tumours. Scintigraphy is a complementary investigation to other radiological techniques which adds the functional information to the anatomical investigations such as CT, MRI and ultrasound. Scintigraphy can be used in the initial diagnosis and staging, assessment of tumour response to treatment, detection of recurrence and the diagnosis of complications of cancer treatment. Radionuclides are also used in selected malignancies in treatment. This article discusses the radiopharmaceuticals which can be used for the radionuclide diagnostics and therapy in pediatric oncology.

Nukleární medicína hraje již po dlouhou řadu let důležitou roli v diagnostice dětských pacientů s nádorovým onemocněním, zejména solidními tumory. Scintigrafické metody představují komplementární vyšetření k ostatním zobrazovacím metodám a na rozdíl od anatomických zobrazovacích metod podávají informaci funkční. S dostupností nových gamakamer se při nádorové diagnostice v současné době většinou provádějí celotělová vyšetření, která jsou podle potřeby doplněna tomografií zájmové oblasti (SPET-single photon emission tomography). Součástí nukleární medicíny se stala i pozitronová emisní tomografie (PET), již je věnována samostatná kapitola.

Při scintigrafickém zobrazení nádorové tkáně je využívána řada mechanismů. Vedle radiofarmak s nespecifickou akumulací (např. scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc MDP, ^{201}Tl -chlorid, ^{99m}Tc MIBI - methoxyisobutylysonitril, ^{67}Ga -citrát) je možné pro diagnostické či terapeutické účely aplikovat radiofarmaka nádorově specifická. Příkladem může být Na^{131}I využívaný již několik desetiletí v diagnostice a terapii diferencovaného karcinomu štítné žlázy, $^{125}\text{I}/^{131}\text{I}$ MIBG a ^{111}In -pentetreotide.

Nejčastěji prováděným scintigrafickým vyšetřením v dětské onkologické diagnostice je **scintigrafie skeletu**. Vyšetření je indikované k vyhledávání vzdálených kostních metastáz u pacientů s primárními maligními kostními tumory a u tumorů extraskeletálních, které do kostí metastázuji. Senzitivita v detekci kostních metastáz se pohybuje kolem 95 % a pozitivní nález může předcházet až o několik měsíců RTG pozitivitu. S určitými omezeními je scintigrafie skeletu využívána k hodnocení efektu léčby, především chemoterapie. Na podkladě scintigrafického vyšetření je možné vybrat vhodné místo k provedení doplňujícího punkčního či bioptického vyšetření, plánovat pole před zevní aktinoterapií nebo posoudit recidivu onemocnění. S rozvojem nových zobrazovacích metod role scintigrafie skeletu v onkologické diagnostice klesá. Její hlavní výhodou však i nadále zůstává dostupnost, přiměřená cena, vysoká senzitivita a možnost vyšetřit v rámci jedné aplikace radiofarmaka celý skelet. Hlavní limitací je nízká specifita.

MIBG je syntetický analog guanethidinu a norepinefrinu, který se specificky akumuluje v nádorech neuroektodermového původu. Ve značení s $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ se v dětské onkologii uplatňuje

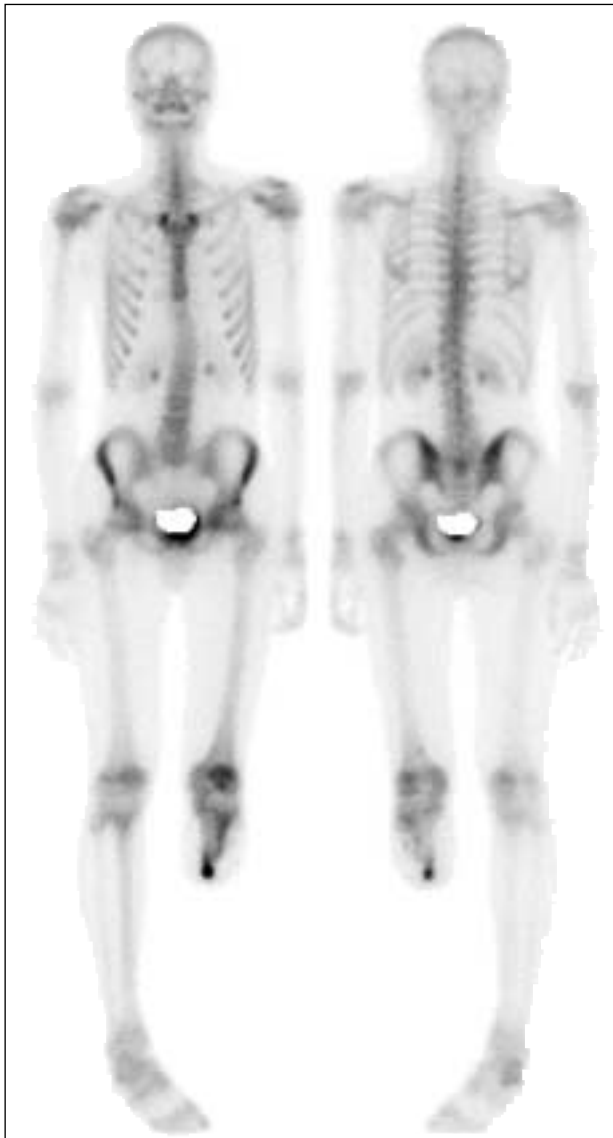
zejména v diagnostice neuroblastomu. Význam má v počátečním stagingu onemocnění, hodnocení efektu léčby, dále pro časnou detekci recidivy a relapsu onemocnění (4). U pacientů se suspektním feochromocytomem je indikován pro vyhledávání extraadrenálního feochromocytomu, metastáz maligního feochromocytomu a v diagnostice pooperačního residua (2). Vyšetření lze využít k vyhledávání metastáz nebo recidivy u pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy (MTC), kteří mají po totální tyroidektomii zvýšenou hladinu kalcitoninu a k vyhledávání ložisek karcinoidu. Specifita vyšetření se blíží 100%, senzitivita je u neuroblastomu 90 - 95 %, feochromocytomu 81 - 96 %, MTC 25 - 30 % a karcinoidu kolem 50 % (3,4,5).

^{111}In Pentetreotid (preparát OctreoScan®) je somatostatinnový analog, který se ve tkáních váže na somatostatinnové receptory, zejména typu 2 a 5. V dětské onkologii může být vyšetření indikováno k lokalizační diagnostice karcinoidu, kde se senzitivita pohybuje kolem 80-100 % (1), dále i v diagnostice některých vzácných tumorů dětského věku, např. GIT sekrečních tumorů a MTC. Ve světě byl užit u malého počtu pacientů s neuroblastomem (2).

^{201}Tl -chlorid je na některých pracovištích využíván k neinvazivnímu hodnocení efektu léčby u osteosarkomu nebo v diagnostice např. tumorů měkkých tkání, kostí, plic, mozku a štítné žlázy, v posledních letech je však nahrazován **^{99m}Tc MIBI**. Do budoucna se předpokládá, že se ^{99m}Tc MIBI bude uplatňovat v predikci rezistence nádorových buněk na chemoterapii. **^{67}Ga -citrát** je stále využíván na některých pracovištích zejména u pacientů s lymfomem (2,4). Imunoscintigrafie hraje u dětských pacientů přes mnohaletý intenzivní výzkum zatím pouze limitovanou roli v diagnostice neuroblastomu (např. ^{131}I -MoAb 3F8).

Scintigrafické metody mohou být využity k posouzení funkce řady orgánů před a v průběhu chemoterapie a napomoci diagnostikovat lékovou nebo radiačně indukovanou orgánovou toxicitu. V dětské onkologii se nejčastěji uplatňuje stanovení clearance ^{51}Cr EDTA nebo ^{99m}Tc DTPA jako ukazatele glomerulární filtrace, kardiotoxicita může být monitorována hodnocením ejekční frakce levé komory v rámci ventikulografie. Základem **radionuklidové terapie** je selektivní vychytávání a prolouvaná retence radiofarmaka v nádorové tkáni, která

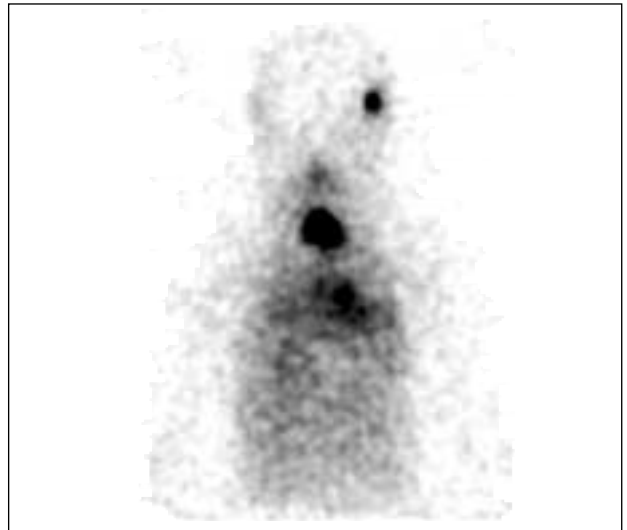
Obr. 1: Scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc MDP. 20-letý pacient s recidivou osteosarkomu v pahýlu levé tibie.



Obr. 2.: ^{123}I MIBG scintigrafie u 6-letého pacienta s neuroblastomem prokazuje metastázy v kalvě, páteři a obou ramenou.



Obr. 3.: Na^{131}I scintigrafie u 5-letého pacienta s diferencovaným karcinomem štítné žlázy. Zobrazuje se akumulace ve zbytku štítné žlázy, plicní metastatický proces a metastáza vlevo v kalvě.



vede k jejímu cílenému ozáření při současném minimálním poškození okolní zdravé tkáně. Ve srovnání se zevním ozářením a chemoterapií je radionuklidová terapie méně invazivní a pacienty lépe tolerována. V dlouhodobém hodnocení je sdružena s nižším rizikem leukemie a sekundárních malignit než chemoterapie a zevní radioterapie.

^{131}I MIBG terapii provádíme na svém pracovišti u pacientů s neuroblastomem od roku 1997. Nezbytným předpokladem k jejímu provedení je pozitivní diagnostická scintigrafie. Indikováni jsou pacienti vysokého rizika s přetrvávající reziduální chorobou po ukončení komplexní terapie, eventuálně s novou aktivitou po autologní transplantaci kostní dřeně. Vyšetření může být indikováno také jako metoda 2. volby v indukční fázi léčby (při nedostatečné odpovědi na chemoterapii) (3). Nejzávažnější komplikací léčby je hematologická toxicita, zejména u pacientů s infiltrací kostní dřeně. ^{131}I MIBG je možné kombinovat s hyperbarickou oxygenoterapií (6), chemoterapií (8) či provést jako první krok terapie u neuroblastomu pokročilého stadia (7).

Paliativní terapie kostních metastáz je indikována k tišení bolesti u pacientů s kostním metastatickým procesem, u kterých byla při předchozí scintigrafii skeletu prokázána pozitivní akumulace osteotropního radiofarmaka v metastázách. Na

svém pracovišti jsme několika dětským pacientům aplikovali ^{153}Sm -EDTMP (ethylendiamintetrametylenfosfonová kyselina). Očekávaný terapeutický efekt by vždy měl převýšit riziko radiační zátěže. Podle současné legislativy lze v naší republice provádět terapii i ambulantně.

Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy radiojodem ^{131}I u dětí je typicky interdisciplinární a záleží na těsné spolupráci dětského endokrinologa, chirurga a odborníka

pro nukleární medicínu. I když základním opatřením při léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy typu T2 a dále (u mikrokarcinomů další onkologická léčba není nutná) je provedení oboustranné **totální tyreoidektomie (TTE)**, přesto u 95% nemocných nalézáme zbytky tyroidální tkáně při sonografickém či scintigrafickém vyšetření (9). Mnozí chirurgové se obávají radikálních výkonů pro množství případných komplikací - především parézy n. laryngeus recurrens - a uchylují se k výkonům méně radikálním. Karcinomy štítné žlázy u dětí jsou převážně papilární struktury, jsou dobře diferencované a ochotně akumulují radiojód (10). Poměrně častým nálezem v době stanovení diagnózy je výskyt plicích metastáz, prognóza onemocnění je však velmi dobrá. V odstupu 6-8 týdnů od chirurgického výkonu je již pacient v dostatečně hluboké hypotyreóze (TSHs bývá obvykle kolem 100 mIU/l), tak aby mohl podstoupit na pracovišti nukleární medicíny akumulací test s radiojódem ¹³¹I, kterým je zjištěna velikost reziduí tyroidální tkáně (11,12,13). Odstranění zbytkové tkáně štítné žlázy (tzv. tyreoablace) je realizována **terapeutickou dávkou radiojódů ¹³¹I** za přísného dodržování všech bezpečnostních radiohygienických norem dle Ato-

mového zákona. Výhoda podání radiojódů ¹³¹I spočívá v tom, že jde o smíšený β a γ zářič, který umožňuje jak provést scintigrafické vyšetření, tak i vlastní léčbu β korpuskulární složkou. K verifikaci úspěšnosti tyreoablace se provádí 4.-7. den po léčbě tzv. *postterapeutická scintigrafie*, která nám odhalí případné lokální či vzdálené metastázy. Po léčbě radiojódem je nemocným nasazena **supresní léčba tyroidálními hormony** (TSH < 0,03 mIU/l). Nezbytná je **doživotní dispenzarizace** nemocných s pravidelnými kontrolami klinickými, sonografickými a laboratorními (hladiny nádorových markerů!). Při podezření z recidivy nádorového postižení je nezbytné nemocného znovu podrobně scintigraficky vyšetřit v hypotyreóze. Hodnocení pětiletého přežívání nemocných s karcinomem štítné žlázy nemá takový význam jako u jiných malignit. Obvykle u tohoto nádoru hodnotíme přežití až v odstupu 20 a více let. Podle výsledků z motolského pracoviště 40ti leté přežití u nemocných s papilárním karcinomem činí kolem 85%, u forem folikulárních 50%. Na takto optimistických výsledcích se jistě podílí nezbytná dispenzarizace, která odhalí recidivy v odstupu 30 i více let od doby stanovení diagnózy (12).

Literatura

1. Aktolun C., Tauxe W.N.: Nuclear Oncology. Springer-Verlag, 1999. 456 s.
2. Miller J.H., Gelfand M.J.: Pediatric nuclear imaging. W.B. Saunders Company, 1994.
3. Staňková J., Kavan P., Křížová H., Hefmanská J., Došel P., Sázel M.: ¹³¹I meta-iodobenzylguanidine in combination with hyperbaric oxygen therapy in the treatment of prognostically high-risk forms of neuroblastoma. Čas Lék Česk 2001 Jan 19;140(1):13-7.
4. Treves S.T.: Pediatric Nuclear Medicine. Springer, 1995.
5. Hoefnagel C.A., Hartog Jager F.C.A., Taal B.G., Abeling N.G.G.M., Engelsman E.E.: The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids. Eur. J. of Nucl. Med., 1987, Vol 13., str. 187-191.
6. Voute P.A., Kleij A.J. van der, Kraker J.D.: Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV, European Journal of Cancer, 1995 Vol. 31A, No. 4, str. 596-600.
7. Kraker J.D., Hoefnagel C.A., Caron H.: First line targeted radiotherapy, a new concept in the treatment of advanced stage neuroblastoma, E.J. of Cancer, 1995, Vol. 31A, No. 4, str. 600-2
8. Mastrangelo R., Tornesello A., Lasorella A., Iavarone A., Mastrangelo S., Riccardi R.: Optimal use of the ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine and cisplatin combination in advanced neuroblastoma. J-Neuro-Oncol., 31, 1997, str.153-158
9. Dvořák J., Neumann J.: Chirurgická léčba karcinomu štítné žlázy. Čas Lék Čes, 1995, 134, s. 374 - 377
10. Límanová Z., Němec J., Zamrazil V.: Nemoci štítné žlázy - diagnostika a terapie. Galén, Praha, 1995
11. Schlumberger M., Pacini F.: Thyroid tumors. Nucleon, Paris, 1999, s. 317
12. Vlček P., Neumann J.: Karcinom štítné žlázy, pooperační sledování nemocných. Maxdorf Praha, 2002, s. 218
13. Waxmann A., Ramanna L., Chapman N., Chapman D., Brachman M., Tanasescu D. a kol.: The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation. J Nucl Med, 1981, 25, s. 861-865.

PATOLOGIE NÁDORŮ V DĚTSKÉM A DOSPÍVAJÍCÍM VĚKU VE SVĚTLE NOVÝCH DIAGNOSTICKÝCH PŘÍSTUPŮ

PATHOLOGY OF TUMORS IN A PEDIATRIC AGE GROUP AND IN ADOLESCENTS IN THE LIGHT OF NEWER DIAGNOSTIC APPROACHES

KODET R.

ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY, UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, 2. LF A FN V MOTOLE, PRAHA

Souhrn: Diagnostika nádorů dětského věku patologem je specializovaná a vyžaduje dlouhodobý výcvik. Od roku 1974 vede na pracovišti Morfologický registr dětských nádorů. Do konce roku 2002 je v registru archivováno 3 864 dětí a mladistvých do 18 let věku se zhoubnými nádory, 417 nemocných s nádory nejistých biologických vlastností a 3 242 dětí s nádory benigní povahy a s afekcemi připomínajícími nádory. Registr slouží k prohlubování znalostí v uvedené problematice a jako zdroj informací a uchovaných tkání pro další studium. Základem diagnostiky nádorů dětského věku je histopatologické vyšetření a klasifikace nádorů s podporou diagnostiky na proteinové úrovni (imunohistochemie); podpůrnou funkci má diagnostika ultrastrukturální, hybridizační techniky a rozvíjející se metody prokazující změny na úrovni nukleových kyselin. Ke komplexnímu laboratornímu přístupu je zapotřebí úzká spolupráce s chirurgickými obory – bioptický materiál musí být do rukou patologa doručen nativní a ve sterilní formě. Patolog stanoví základní diagnózu a podílí se na odběrech reprezentativní nádorové tkáně pro další specializovaná vyšetření – cytogenetické, vyšetření průtokovou cytometrií a tzv. vyšetření molekulární (diagnostika DNA a RNA). Kromě přesné histopatologické diagnózy dosahujeme týmovou a mezioborovou spoluprací přesnější charakterizace nádorů.

Clíčová slova: nádory dětského věku, bioptická diagnostika, metody, morfologický registr

Summary: Pathology diagnostics of tumors in childhood requires a long term experience. Since 1974 we started the Morphological Registry of Tumors in Childhood. By the end of 2002 there are 3 864 children and adolescents up to 18 years of age with malignant tumors, 417 patients with tumors of uncertain biological properties and 3 242 children with benign tumors and diseases mimicking neoplasms. The registry serves as a source of education in the problematic, and as a source of information and preserved tissues for a continuous research. Histopathological diagnosis is a basis for the diagnostic process and classification of tumors in children. In recent years a support of protein identification with the use of immunohistochemistry is necessary; diagnostics at the ultrastructural level is also useful; hybridization techniques and developing methods demonstrating molecular changes at the level of nucleic acids are becoming more important. To achieve a complex laboratory approach to the diagnosis a close collaboration with departments of surgery becomes inevitable – the biologic material should be submitted fresh and sterile to the hands of a pathologist. The pathologist establishes the diagnosis and participates at the sampling of a representative tumor tissue for other specialized investigations – cytogenetics, flow cytometry and molecular diagnostics (DNA and RNA analysis). Working in a team we achieve a precise histopathologic diagnosis and due to an interdisciplinary approach we may better characterize the nature of the tumors.

Key words: tumors in childhood and adolescents, histopathology diagnostics, methods, morphological registry

Nádory dětského věku jsou specifickými věkově a histogeneticky relativně ohraničenými nosologickými jednotkami. Patolog se v běžné bioptické diagnostice s nádory dětského věku nesetkává pravidelně jako je tomu s maligními nádory dospělých, mezi kterými převažují epitelové nádory - karcinomy. Histopatologická diagnostika nádorů dětského věku vyžaduje určitou praxi, i když v klasických formách lze tyto nádory mikroskopicky dobře rozpoznávat (1). Protože se však běžně setkáváme s velkými rozdíly ve stupni diferenciaci nádorů dětského věku, bývá u některých kategorií diagnostika problematická a vyžaduje kromě metod klasického histologického zpracování a barvení tkání využívat vyšetření ultrastrukturální a zejména metody imunohistochemické a nověji i metody DNA a RNA analýzy.

Morfologický registr dětských nádorů. Na základě těsné vazby Ústavu patologie s Klinikou dětské onkologie a se vznikem potřeby soustředit pediatrickou onkopatologickou problematiku jsme po vzoru anglického registru dětských nádorů „Manchester Children's Tumour Registry“ založili Morfologický registr dětských nádorů. Vznikal v době konstituce Kliniky dětské onkologie, tedy před dvaceti lety. Protože jsme však spolupracovali s profesorem Kouteckým a jeho týmem již celou

řadu let předtím, registr jsme postupně zpracovali až do období, kdy naše pracoviště začalo systematicky vyšetřovat nádory dětského věku, tedy od roku 1974. Zdánilivě jednoduchá agenda však svou náročností překonala veškerá naše očekávání a v podstatě byl založen malý ústav v ústavu. Soustředili jsme všechnu bioptický materiál v histologických preparátech do kartotéčně archivovatelné podoby a vybrali jsme a nově uspořádali archivaci tkáňových bločků zalitých do parafinu. Zároveň jsme v případech úmrtí nemocných archivovali veškerou pitvnou dokumentaci a materiál odebraný při pitvě. Principem registru bylo a je sdružit veškerá vyšetření od jednoho nemocného do jednoho celku na rozdíl od ostatních bioptických vyšetření, archivovaných podle data příjmu vyšetření. Záležitost, která je dnes v době počítačů snadná, se tehdy vymykala běžné praxi s archivací bioptických vzorků. Práce na registru byla a je stále náročná. Zdá se již samozřejmostí, že celý registr je uložen v počítačové podobě. Avšak léta 1974 až 1999, kdy jsme zakládali jednotlivé nemocné do samostatně vedené databáze byla lety systematické práce. Udržoval jsem registr až na výjimky sám, většinou po večerech nebo po volných dnech až do roku 1999, kdy již bylo zapotřebí pomoci ze strany laboratoře i síly administrativní. Kromě tkání fixovaných a zalitých do parafi-

nu dlouhodobě se registr od roku 1998 rozrůstá o zmrazené vzorky uchovávané v hlubokomrazících boxech.

Pro orientaci uvádíme jednoduchý početní přehled registrovaných dětí. Do konce roku 2002 jsme v Morfologickém registru dětských nádorů archivovali celkem 7 575 vyšetřených nemocných dětí. Děti s maligními onemocněními bylo 3 864 (51%), s benigními nádory a nádorům podobnými afekcemi bylo 3 242, s nádory o neurčitěm biologickém chování 417 a po stránce histologické klasifikace zůstává nezařazeno 52 případů. Význam registru zhodnotíme v samostatném sdělení při příležitosti 30 let jeho trvání, tedy v roce 2004. Morfologický registr nádorů dětského věku a zkušenosti s retrospektivním i prospektivním vyšetřováním bioptických (i nekropických) vzorků umožnily pracovišti specializaci v oboru diagnostiky nádorů dětského věku. Hodnota registru spočívá především v jedinečnosti ucelené archivovaných případů. Má doškolovací charakter. Je však především zdrojem studia a dalšího poznávání vlastností nádorů dětského věku. Některé publikační výstupy založené na studiu nádorů dětského věku soustředěných v registru uvádíme pro orientaci v závěru (2-9).

Diagnostické přístupy. Klasifikace nádorů dětského věku do jednotlivých podskupin zohledňuje naši schopnost rozpoznat typ nádorových buněk a podle toho je přiřadit do příslušné kategorie. Tradičním diagnostickým nástrojem je *histopatologický přístup* s přehlednými a specializovanými barvenými, který v rukou zkušeného patologa pro stanovení základní diagnózy v mnoha případech dostačuje. V posledních dvaceti letech má však v přesném vymezení jednotlivých podskupin nádorů dětského věku velký význam *imunohistochemická detekce* exprese nádorově příznačných proteinů na základě reakce antigenů s protilátkou. Tu využíváme především tam, kde identifikace nádorových buněk na histologické úrovni není jednoznačná a formovaný diagnostický názor se musí opírat o další rysy nádoru, které nejsou na úrovni běžného histologického barvení zřetelné. Například u níže diferencovaných nádorů schopných diferenciací v buňky kosterní svaloviny, rhabdomyosarkomů, můžeme prokazovat celou řadu nádorově specifických proteinů (10). Můžeme je schematicky rozdělit na proteiny tvořící buněčný skelet - cytoskeletální proteiny (v uvedeném případě především desmin), na proteiny kontraktilní (například sarkomerický aktin) a na proteiny regulační (například myogenin, protein ze skupiny svalově specifických transkripčních faktorů). V jiných případech využíváme detekce proteinů specifických pro různá organela buněk (např. lysosomy) nebo specifických sekrečních produktů (např. neurosekreční granula buněk u neuroblastomů) (4). Běžně se vyšetřují antigenní epitopy membrán nádorových buněk (molekuly řazené v systému zvaném CD – cluster of differentiation), zejména u nádorů lymfoidní povahy (lymfomů), ale např. i u nádorů skupiny Ewingova sarkomu/periferního neuroepiteliomu. Některé nádory jsou charakterizované expresí aberantně se vyskytujících proteinů. Například tzv. myofibroblastický tumor exprimuje protein nazvaný ALK-1, který se fyziologicky v postnatálním organismu nevyskytuje. Imunohistochemicky je možné prokazovat i aberantní chimerické proteiny, nebo jejich komponenty. Jako příklad může sloužit tzv. anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL), který zejména v dětském věku exprimuje produkt hybridního genu ALK/NPM (nejčastěji). V tomto případě je opět zavzat protein ALK-1, avšak jen jeho část spojená s částí proteinu kódovaného genem NPM. Takto vzniklý chimerický protein je možné identifikovat příslušnými protilátkami. Imunohistochemickým přístupem lze tedy vymežit i nejméně diferencované nádory.

Bylo by však chybou se domnívat, že průkaz jednoho proteinu by mohl stačit ke stanovení linie diferenciací příslušného nádoru nebo dokonce k jeho diagnóze. Například zmiňovaný cytoskeletální protein, desmin, se podílí na stavbě kosterní svaloviny, hladké svaloviny a vzácněji může být exprimován v myofibroblastech. Průkaz jediného typu proteinu nelze tedy považovat za univerzální klíč k diagnóze. Histopatologická

diagnóza by měla být vždy průnikem různých diagnostických přístupů. U méně častých nádorů, jakými jsou nádory dětského věku, by diagnóza měla být založena především o zkušenosti patologa v oblasti klasické histologie nádorů a teprve druhotně podpořena diagnostikou imunohistochemickou. I v této oblasti je třeba systematickým cvikem získávat zkušenosti, osvojovat nové technické postupy a především se učit správné interpretaci výsledků jednotlivých vyšetření.

Před obdobím rozvoje novějších diagnostických přístupů jsme využívali k rozpoznání jemných buněčných struktur specifických pro určitý typ nádorových buněk vyšetření pomocí transmisní *elektronové mikroskopie* (11, 12). Tímto přístupem jsme stále schopni diagnostiku naplnit (např. identifikaci buněčných typů – neuroblastů, Schwannových buněk, buněk rhabdomyoblastické povahy a mnoha dalších). Význam elektronové mikroskopie v praktické diagnostice nádorů obecně však ustoupil imunohistochemickému vyšetření. Důležitou roli elektronová mikroskopie stále má a odběr tkáně pro toto vyšetření bychom měli vždy zajistit. Platí zásada, že komplementarita jednotlivých vyšetření, zejména při rozpacích nad interpretací výsledků jednoho postupu, je velmi důležitá.

V minulosti byla často diskutována *cytologická diagnostika* nádorů dětského věku. Ta je v některých zahraničních laboratorích zavedena (většinou tzv. tenkojehlová cytologie), avšak u nádorů dětského věku jde spíše o výjimečně používaný přístup. V každém případě musí být v rukou zkušeného cytologa, který nádory dětského věku pravidelně vyšetřuje a disponuje dobře zavedenými metodami imunohistochemie, případně navazuje dalšími specializovanými vyšetřeními (PCR – polymerázovou řetězovou reakcí při DNA a RNA diagnostice, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizací při identifikaci genů nebo chromosomálních lokusů). Ve větším procentu případů než u dospělých je u nádorů dětského věku nutné počítat s tím, že cytologické vyšetření je třeba doplnit klasickým vyšetřením bioptickým.

V posledním desetiletí vstupují do diagnostiky nádorů dětského věku poznatky o *molekulárních poruchách*, které se podílejí na onkogenezi. Pod nimi se běžně rozumí změny na úrovni DNA a RNA. Rozvoj metod identifikujících tyto patologické děje je v současnosti progresivní. Příkladem je využití při detekci tzv. minimální residuální nemoci (leukémie, lymfomy, rhabdomyosarkomy, neuroblastomy). Ukazuje se však, že důležitý efekt změn DNA a RNA je na úrovni buněčné stavby a funkce proteinů, protože právě proteiny jsou konečným výsledkem patogenetického děje s funkčním dopadem. Jednou z cest diagnostického využití rozpoznání těchto změn je právě zmiňovaná imunohistochemická detekce exprese proteinů. Proteinová diagnostika obecně bude mít stále větší význam, protože kromě identifikace nádorově příznačných antigenních epitopů přesně vymezuje i aktuální situaci v buňce (např. buněčnou kinetiku). V praktické diagnostice větších center zabývajících se patologií nádorů dětského věku je v současné době v rutinním laboratorním využití diagnostika PCR a RT-PCR, která slouží k identifikaci specifických genových změn, velmi často translokací. V současné době je na našem pracovišti využívána tato metodika ke stanovení klonality u lymfoproliferativních onemocnění (zejména u maligních lymfomů) (9), k doplnění diagnostiky u alveolárních rhabdomyosarkomů – t(2;13) s fúzí genů PAX3/FKHR a t(1;13) s fúzí genů PAX7/FKHR a v dětském věku méně častých synoviálních sarkomů – detekce t(X;18) s fúzí genů SYT (SSXT) a SSX1 nebo SSX2. Vymezení typu translokace u obou onemocnění má potenciálně prognostický význam. O molekulární diagnostice skupiny Ewingova sarkomu/PNET je pojednáno v jiném sdělení tohoto panelu. Některé další jednotky jsou natolik vzácné, že z praktického hlediska je zatím problematické zavádět PCR / RT-PCR do diagnostiky. Takovým příkladem je kongenitální (infantilní) fibrosarkom s translokací t(12;15) se vznikem fúzního produktu genů ETV6 a NTRK3. Nádor je dobře diagnostikovatelný morfologicky, mívá po chi-

rurgickém ošetření příznivý průběh a jeho sledování na molekulární úrovni není z hlediska praktické diagnostiky zapotřebí. Obecně platí, že u všech nádorových onemocnění, a to i u těch, které mají charakteristické změny na úrovni DNA/RNA je základem diagnóza stanovená morfoloogickým vyšetřením.

Podobně jako v terapeutickém přístupu k nádorům dětského věku za pomoci odborníků s různou specializací (chirurgickou, chemoterapeutickou, radiační, imunologickou) je třeba přistupovat i k diagnostickému procesu. Správná diagnóza nádoru a jeho bližší charakterizace jsou od samého počátku pro další postupy klíčové. Proto by měl patolog zkušený v problematice histopatologie, imunohistochemie, případně dalších metod úzce spolupracovat s dalšími odborníky, zejména z oblasti cytogenetiky, molekulární biologie a dalších vyšetřovacích metod, např. průtokové cytometrie. Není možné si představit, že jedno pracoviště může v diagnostice komplexně obsáhnout celou problematiku. Dělbá činnost je tedy nutností a měla by být samozřejmá. Patolog v tomto ohledu naplňuje úlohu partnera, který může významně přispět k správnému a cílenému odběru nádorové tkáně pro jednotlivá specializovaná vyšetření.

Možnosti aplikace molekulární diagnostiky i dalších specializovaných vyšetření komplikují tradiční návyky „chirurgického“ přístupu k ošetření excidovaného nebo resekovaného nádoru – fixace ve formolu. Tento postup se stává opsolentní a v dnešní době jej u plánovaných výkonů považujeme již za chybný.

Doporučený postup k ošetření nádorové tkáně. K vyšetření tkáně patologem je třeba v každém případě dodat *materiál čerstvý*, pokud možno co nejdříve po vyjmutí z těla nemocného. Patolog je měl postupovat následovně. Po zhodnocení makroskopického vzorku, posouzení jeho okrajů a vztahů k jiným tkáním, které mohou být v okolí nádoru by patolog měl neprodleně odebrat sterilní vzorek nádoru do transportního média pro *cytogenetické vyšetření*. Musí přitom nabýt přesvědčení, že odebrá reprezentativní část nádoru, pokud možno vitální. Vzorek přitom nemusí být velký, stačí částička velká několik milimetrů. Další postup již nevyžaduje sterilní podmínky odběrů. *Paralelní tkáň* k odběru pro cytogenetiku zrcadlově exciduje a příslušný bloček *zamrazí*. Zamrazení je nejlépe provést ponořením do tekutého dusíku, lze však využít i vychlazený petroleter (v chlazené acetonové lázni pomocí tzv. suchého ledu). Mechanické uložení na suchý led nebo dokonce vložení do běžného mrazáku je naprosto nevhodné, protože ve tkáni vznikají mrazové artefakty. Zmrazenou tkáň je pak vhodné ihned nakrájet v kryostatů a po obarvení řezu hematoxylinem a eosinem je možné jednak stanovit pracovní diagnózu, jednak spolupracujícímu cytogenetikovi a dalším specialistům sdělit, zda vyšetřovaná částka obsahuje nádor a v jakém stavu nádorová tkáň je. V zařízeních, kde nejsou dostupné hlubokomrazicí boxy (-80°C) pro dlouhodobé uložení tkání je možné postupovat dočasným uchováním v běžném mrazáku a následně domluvit dlouhodobé uložení s pracovištěm, které tuto možnost má. Další částičku nádorové tkáně, velkou zpravidla do několika milimetrů *fixujeme pro elektronovou mikroskopii* (nejlépe ve 4% paraformaldehydu). Na pracovištích, kde je možnost provést vyšetření DNA ploidie a stanovit parametry buněčného cyklu pomocí *průtokové cytometrie* bychom měli část nádorové tkáně odebrat a takto vyšetřit. Stanovení DNA ploidie má v řadě případů prognostický význam. Z čerstvé tkáně reprezentativní částí nádoru je také vhodné provést tkáňové otisky, které lze využít nejen pro běžné cytologické barvení a vlastní poučení o cytologickém složení nádoru, ale zejména pro vyšetření metodou *FISH*, případně tzv. chromogenní hybridizace *in situ* (CISH). Možnosti vyšetření FISH se v současné době rozvíjejí a rozšiřují. Metoda je vhodná pro identifikaci chromozomálních odchylek příznačných pro některé nádory měkkých tkání. Výhodou vyšetření je možnost provádět jej na jádrech v interfázi (I-

FISH), při níž odpadá nutnost kultivace, není potřeba nativní a sterilní tkáň a lze tudíž vyšetření provést i retrospektivně. V současné době je I-FISH využívána pro detekci translokací u Ewingova sarkomu a pro detekci amplifikací některých onkogenů, např. u neuroblastomů onkogenu N-MYC, u některých sarkomů (např. u maligního fibrózního histiocytomu) genu MDM2 (12q). U některých nádorů lze vyšetření I-FISH využít k identifikaci příznačných polysomií nebo delecí, např. u agresivních fibromatóz trisomií chromozomů 8 a 20 a delecí 5q. Většinu nádoru pak zpracujeme *klasickou histologickou technikou*. Fixujeme pokud možno v pufovaném formolu (běžně využívaný kyselý formol ničí některé antigenní epitopy nebo přinejmenším omezuje jejich detekci). Klasická histologická metoda umožní kvalitně a spolehlivě nejen nádor diagnostikovat, tj. zařadit do určité nosologické kategorie, ale také zhodnotit regresivní změny, mitotickou / proliferativní frakci nádoru (většinou však jen semikvantitativně), a v případě resekce nádoru umožní posoudit jeho okraje a vztah k okolním strukturám – tedy úplnost resekce. Údaj o kompletnosti resekce má zásadní význam pro rozhodování o dalším terapeutickém výkonu – indikace reexcize, případně dalšího lokálního ošetření residua nádoru.

Je nutné zdůraznit, že zmrazenou tkáň nepoužíváme jen k orientačnímu stanovení pracovní diagnózy a pro kontrolu kvality odběru vzorků pro cytogenetické a další vyšetření. Získání čerstvé zmrazeného vzorku má zásadní význam pro následnou izolaci nukleových kyselin pro tzv. *molekulární diagnostiku*. Izolace nukleových kyselin se osvědčila právě z nakrájených zmrazených řezů (přibližně 10 mikrometrů silných). Tkáň se tímto přístupem lépe zpracovává než homogenizací nativního vzorku. Výtěžek je velmi dobrý pro DNA i RNA. Tam, kde nejsou možnosti zamrazení tkáně, můžeme v zabezpečení tkáně pro pozdější izolaci nukleových kyselin postupovat alternativně – část tkáně vložíme fixovat do etanolu (postačuje i 40% etanol)(13). Následně tkáň zpracujeme klasickou histologickou technologií, tj. zalitím do parafinu a histologicky ji nakrájíme. Etanol nedegraduje DNA ani RNA a výsledky izolací a kvality nukleových kyselin jsou téměř srovnatelné s izolacemi nukleových kyselin ze zmrazené tkáně. Při každém z těchto úkonů je však třeba mít na mysli, že RNA, kterou chceme získat pro diagnostiku některých nádorových specifických translokací s fúzemi genů, se rychle enzymaticky degraduje. Proto by v procesu získávání tkání pro tyto účely nemělo být delší prodloužení. Zkušenosti ukazují, že v případech praktické diagnostiky nejsou minuty rozhodující, ale hodina odstupu či déle může již vzorek nenávratně poškodit, nehledě na jeho možné osychání i pro klasické histologické vyšetření.

Při hodnocení nádorů měkkých tkání by patolog měl mít základní údaje o pacientovi a o vlastním nádoru – lokalizaci, případném šíření / metastazování, o nálezech zobrazovacích metod a o předchozí terapii. Vyšetření v histopatologické laboratoři je pak epikritické a přesné a má následující význam:

1. *stanoví pracovní diagnózu ze zmrazeného vzorku;*
2. *zabezpečí kvalitní a reprezentativní odběry pro další vyšetření, které provádíme ve specializovaných laboratořích – laboratoř imunohistochemie, laboratoř in situ hybridizace, tzv. molekulární laboratoř; ve spolupráci s jinými pracovišti pak provádíme vyšetření pomocí průtokové cytometrie; samostatně je vyšetření cytogenetické;*
3. *stanoví definitivní diagnózu příslušné nosologické jednotky epikritickým zhodnocením všech indikovaných vyšetřovacích postupů (někdy lze vystačit s histologickým vyšetřením a barvením hematoxylinem a eosinem, jindy je potřeba vyšetřit nádor ke stanovení diagnózy komplexně za využití všech dostupných přístupů);*
4. *stanoví grade nebo prognostickou skupinu nádoru v případech, u kterých je tento postup žádoucí (např. neuroblastom, nefroblastom);*
5. *posoudí vztah nádoru k ostatním tkáním v případě resekčních chirurgických výkonů tak, aby byl doplněno stanove-*

ni stadia onemocnění; podílí se na diagnostice *minimální residuální nemoci* (např. u lymfomů a rhabdomyosarkomů); 6. *po ukončení diagnostického procesu* by patolog měl, alespoň ve vybraných případech informovat klinického partnera nejen obvyklým písemným způsobem, ale navíc případ probrat osobně, nejlépe konsiliárně / seminárně za účasti chirurga či jiného specialisty z oblasti chirurgických oborů, za účasti odborníka přes zobrazovací metody a za účasti klinického onkologa.

Komplexním přístupem je pak možné nádor přesně zařadit do příslušné nosologické kategorie, stanovit grade, stádium a je nabídnout nemocnému sledování onemocnění (v některých případech je vhodné monitorovat tzv. minimální residuální nemoc). Vyšetření nádoru a epikritické zhodnocení případu může přispívat ke snížení počtu lokálních recidiv, ke zlepšení kvality života nemocných a ke snížení mortality nemocných s nádorovým onemocněním.

Literatura

1. Stejskal, J., Kodet, R.: Diferenciální diagnostika nádorů z malých tmavých buněk dětského věku. *Prakt.Lék.*, 69, 1989, s. 32-34.
2. Kodet, R.: Nefroblastomata a její vztah k Wilmsovu nádoru. *Čs.Patol.*, 26, 1990, s. 72-79.
3. Kodet, R., Fajstavr, J., Kabelka, Z. et al.: Fetal cellular rhabdomyoma: An entity or differentiated rhabdomyosarcoma? A study of a rhabdomyoma of the tongue and sarcomas of the tongue enrolled in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I-III. *Cancer*, 67, 1991, s. 2907-2913.
4. Kodet, R., Kodetová, D., Šmelhaus, V.: Nádory periferního sympatiku dětského věku: Imunohistochemická studie. *Čs.Patol.*, 27, 1991, s. 97-104.
5. Kodet, R., Stejskal, J., Šmelhaus, V.: Fibromatózy a příbuzné afekce v dětském věku. *Čs.Patol.*, 28, 1992, s. 218-229.
6. Eckschlager, T., Kodet, R.: Renal cell carcinoma in children: A single institution's experience. *Med.Pediatr.Oncol.*, 23, 1994, s. 36-39.
7. Kodet, R., Stejskal, J., Malíř, J. et al.: Bone metastasizing renal tumor of childhood: A clinicopathological study of eleven cases from the Prague Pediatric Tumor Registry. *Path.Res.Pract.*, 190, 1994, s. 750-758.
8. Eckschlager, T., Pilát, D., Kodet, R. et al.: DNA ploidy in neuroblastoma. *Neoplasma*, 43, 1996, s. 23-26.
9. Soukup, J., Kodet, R., Dahbiová, R. et al.: Detekce monoklonality u dětských lymfomů polymerázovou řetězovou reakcí. *Česko-slovenská patologie*, 34, 1998, s. 131-135.
10. Kodet, R.: Rhabdomyosarcoma in childhood. An immunohistochemical analysis with myoglobin, desmin and vimentin. *Path.Res.Pract.*, 185, 1989, s. 207-213.
11. Kodet, R.: Rhabdomyosarcoma in childhood: II. Ultrastructure. *Čs.Patol.*, 21, 1985, s. 201-208.
12. Kodet, R.: Ultrastructural observations on neuroblastic tumors in childhood: a study of tumor cell differentiation and regression on 89 cases. *Čs. Patol.*, 34, 1998, s. 123-130.
13. Soukup, J., Krsková, L., Hilská, I. et al.: Ethanol fixation of lymphoma samples as an alternative way for preservation of the nucleic acids. *Neoplasma*, 2003, in print.

MŮŽE CYTOGENETIK A MOLEKULÁRNÍ GENETIK POMOCI DÍTĚTI NEMOCNÉMU NÁDOREM?

MAY CYTOGENETICIST AND MOLECULAR GENETICIST BRING HELP TO CHILDREN SUFFERING FROM MALIGNANT TUMOR?

STEJSKALOVÁ E., ECKSCHLAGER T.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE, UNIVERZITA KARLOVA, 2. LF A FN MOTOL, PRAHA

Souhrn: V buňkách maligních nádorů se často vyskytují numerické a/nebo strukturální chromozomální aberace, které mohou být specifickými markery nádorových buněk s diagnostickým i prognostickým významem. Tyto aberace mohou být prokázány vyšetřením karyotypu a některými molekulárně genetickými metodami (FISH, PCR, RT PCR nebo CGH). V tomto sdělení demonstrujeme na příkladu neuroblastomu a nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu (kostní i extraosální Ewingův sarkom a periferní primitivní neuroektodermální nádor) význam cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření. Zařazení pacientů s neuroblastomem podle prognostického schématu (DNA ploidy, amplifikace genu N-myc, histologická klasifikace, věk v době stanovení diagnózy a klinické stadium) je zásadní pro výběr vhodné terapie. Detekce specifických translokací t(11;22)(q24;q12) nebo t(21;22)(q22;q12) u nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu má význam pro přesné určení diagnózy a pokud použijeme vysoce citlivou metodu RT PCR (detekuje 1 nádorovou buňku na 10⁵⁻⁶ buněk nenádorových) i pro průkaz minimální nádorové choroby. Výše uvedená vyšetření jsou nutná nejen pro řádný výběr terapie, ale i pro účast v mezinárodních multicentrických studiích.

Abstract: Numerical and/or structural chromosome aberrations occur frequently in cancer cells. Those aberrations may be specific markers of cancer cells with diagnostic or prognostic significance and they may be detected by karyotype examination or by some molecular genetic methods (FISH, PCR, RT PCR, or CGH). The aim of this paper was to exemplify significance of cytogenetical and molecular genetic examination in neuroblastoma and Ewing's sarcoma family of tumors (skeletal and extraskeletal Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor). Classification of patients suffering from neuroblastoma into prognostic groups (DNA ploidy, N-myc amplification, histological classification, age at the time of diagnosis, and clinical stage) is fundamental for therapy selection. Detection of specific translocations t(11;22)(q24;q12) or t(21;22)(q22;q12) in Ewing's sarcoma family of tumors is helpful for diagnosis determination and if using sensitive method like RT PCR (detects 1 cancer cell in 10⁵⁻⁶ normal cells) also for minimal residual disease. The above mentioned examinations are necessary not only for selection of correct therapy but also for participation in international multicentric studies.

Jednou z disciplín klinické medicíny, ve které molekulární biologie a cytogenetika našly jedno z největších uplatnění, je onkologie. V onkologii byly učiněny nejen významné objevy teoretické, ale metody molekulární biologie se staly nedílnou součástí vyšetřovacích postupů u pacientů s leukemiemi, lymfomy i některými solidními nádory. Je to dáno tím, že nádory jsou způsobeny poruchou regulací a právě těmito buněčnými regulacemi na úrovni molekul se zabývají obory genetika a molekulární biologie. Řada chromozomálních aberací a genových mutací postihujících nádorovou buňku je specifická pro určité nádory nebo jejich formy a využívají se proto v diagnostice a klasifikaci některých nádorů. V současnosti je již neomluvitelným prořekem pokud není provedeno cytogenetické a/nebo molekulárně genetické vyšetření nádorových buněk u pacientů s leukemiemi nebo s lymfomy. Význam těchto vyšetření pro klinickou praxi však stoupá i u solidních nádorů.

V buňkách maligních nádorů se často vyskytují chromozomální odchylky jak počtu (ploidy), tak tvaru (struktury). Mezi strukturální aberace řadíme delecce, duplikace, inzerce a translokace. Tyto nenáhodné změny představují specifický marker nádorových buněk s významem diagnostickým i prognostickým. V místech chromozomálních zlomů a přestaveb nastává většinou změna struktury nebo genového prostředí různých genů včetně onkogenů, tumorsupresorových genů či genů zodpovědných za programovanou buněčnou smrt (apoptózu). Analýza těchto změn na úrovni DNA či RNA molekulárními technikami, může být v budoucnosti východiskem pro volbu specifické terapie s cílem navrátit tyto změny do normálu.

Cytogenetické vyšetření coby nutný předstupeň cílených vyšetření molekulárních hrálo od počátku významnou úlohu v rozvoji poznávání nádorového procesu. Vše začalo s objevem jednoduché chromozomální změny u CML, delecce 22q, popsané Nowellem a Hungerfordem v roce 1960. Tato změna se zapsala do historie nádorové cytogenetiky pod dnes již obecně známým pojmem Filadelfský chromozom (Ph¹). Přes počáteční nadšení z tohoto objevu zůstal Ph¹ chromozóm po více než 10 následujících let jedinou změnou prokázanou u nádorů. Teprve po objevu pruhovacích technik v roce 1970 Casperssonem bylo možné díky identifikaci jednotlivých chromozomů rozpoznat další nenáhodné i specifické změny. Zpočátku postupoval výzkum rychle dopředu především u leukemií a lymfomů. První prokázaná změna u solidních nádorů, delecce 22q u meningeomu, popsaná Zangem a spolupracovníky v Homburgu, rovněž zůstala po dlouhá léta jedinou objevenou změnou. Technické obtíže s in vitro kultivací buněk solidních nádorů komplikovaly až do poloviny osmdesátých let rozvoj této oblasti. Dnes, přes více než desetileté zpoždění cytogenetiky solidních nádorů za cytogenetikou hemoblastóz, je známa celá řada chromozomálních změn, charakteristických pro určité typy a podtypy solidních nádorů viz *tabulka 1*. Všechny tyto změny jsou velmi užitečné při diagnostice nádorového onemocnění, zvláště když může být klasické cytogenetické vyšetření doplněno technikami molekulární cytogenetiky (fluorescenční in situ hybridizace - FISH, mnohobarevná fluorescenční in situ hybridizace m-FISH).

Vyšetření karyotypu je založené na cytogenetickém zpracování in vitro kultivovaných živých nádorových buněk a jejich

následněm obarvení pruhovacími technikami. Na preparátu jsou pak viditelná pouze jádra buněk a chromozomy v meta-fázi. Dosud nepřekonanou výhodou této techniky je, že analyzuje celý genom. Zachytí tedy všechny přítomné změny, zatímco ostatní techniky jsou již zacílené na určitou předpokládanou změnu. Nevýhodou klasické cytogenetiky je obtížné odečítání špatně rozprostřených chromozomů či karyotypů s velkým množstvím komplexních změn. Tyto nevýhody pomáhá do jisté míry překonat FISH vyšetření, které lze úspěšně provádět na interfázickém jádře buňky. Zvláště u solidních nádorů je limitujícím faktorem dostupnost vhodných sond. Další technika, m-FISH, která již vyžaduje dělicí se buňky, usnadní odečtení složitějších změn obarvením jednotlivých párů chromozomů různobarevnými sondami.

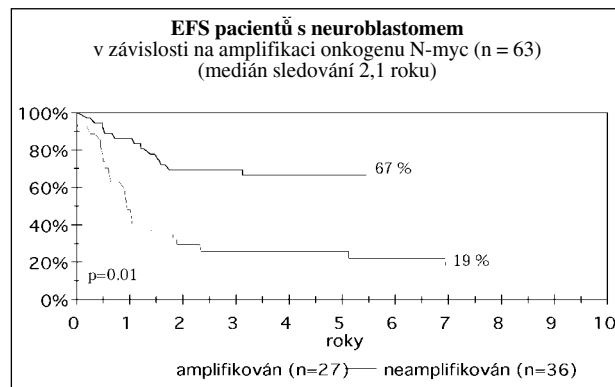
Molekulárně cytogenetická metoda komparativní genomové hybridizace (CGH) vznikla spojením klasické cytogenetiky a FISH techniky s metodami molekulární genetiky, kde se pracuje s izolovanou DNA. Její výhodou je, podobně jako u klasického karyotypování, možnost vyšetření celého genomu, ale nikdy jej nemůže nahradit. CGH prokáže sice všechny delece a amplifikace, ale povahou metody je dáno, že je zcela nepoužitelná pro balancované změny (translokace, inverze, inverze). Ve srovnání s karyotypem má vyšetření na molekulární úrovni některé výhody, ale i nedostatky. Přednosti molekulárně biologického vyšetření spatřujeme v tom, že není potřeba, na rozdíl od klasické karyologie, zachytit dělicí se buňky. Pracuje se totiž s interfázickými jádry (FISH) nebo s izolovanými nukleovými kyselinami - s DNA (PCR nebo CGH) nebo s RNA (RT PCR). K vyšetření lze dokonce někdy využít i fixovaný vzorek zalitý do parafínu. Druhou velkou výhodou těchto metod je podstatně vyšší citlivost, takže mohou odlišit i změnu, kterou lze při vyšetřování karyotypu v mikroskopu zachytit pouze obtížně. Například t(21;22)(q22;q12), která se vyskytuje u asi 5 % nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu. Tuto translokaci lze zachytit nejspolehlivěji vyšetřením FISH nebo RT PCR. V karyotypu ji lze prokázat zcela výjimečně, protože morfologické rozdíly jsou velmi malé. Rovněž lze podrobněji klasifikovat některé chromozomální aberace. Například u t(11;22)(q24;q12), nejčastější aberace typická pro nádory ze skupiny Ewingova sarkomu, bylo popsáno celkem patnáct forem. Ty se liší ve zlomových místech v oblasti genů EWS na 21. chromozomu a FLI1 na 11. chromozomu. Současné údaje naznačují, že jednotlivé formy této translokace mají prognostický význam. Nelze je však odlišit v karyotypu, protože se liší pouze o desítky párů bází, ale pouze při vyšetření RT PCR.

V tomto sdělení, ve kterém se zaměříme na chromozomální aberace a mutace, přítomné v nádorových buňkách a které „zdravé“ buňky jedince s nádorem nemají, se pokusíme dokumentovat význam cytogenetického a molekulárně biologického vyšetření nádorové buňky na několika příkladech z praxe kliniky dětské onkologie.

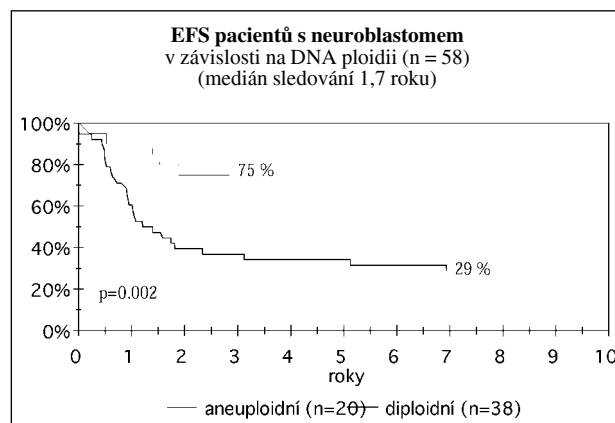
V současné době jsou vyšetření DNA ploidie průtokovým cytometrem a amplifikace genu N-myc (nejčastěji metodou FISH) u neuroblastomu významným prognostickým znakem. Tato vyšetření jsou i součástí léčebného standardu v České Republice. Podle kombinací prognostických znaků (klinické stadium, věk, histologická klasifikace, amplifikace N-myc, DNA ploidie) jsou děti s touto diagnózou řazeny do tří prognostických podskupin - nízkého, středního a vysokého rizika. Pacienti s kombinací prognosticky nepříznivých znaků jsou zařazeni do programu intenzivní chemoterapie ukončeného megachemoterapií s následnou autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk. Naproti tomu pacienti s nejpříznivější formou jsou mnohdy léčeni pouze extirpací nádoru.

Naše výsledky vyšetření 56 pacientů s verifikovaným neuroblastomem nebo ganglioneuroblastomem jsou ve shodě s literárními údaji o prognostickém významu DNA ploidie (cytometrická metoda) a amplifikace N-myc (vyšetřováno FISH) (viz obrázky 1 a 2).

Obrázek 1. Přežití pacientů s neuroblastomem v závislosti na amplifikaci genu N-myc.



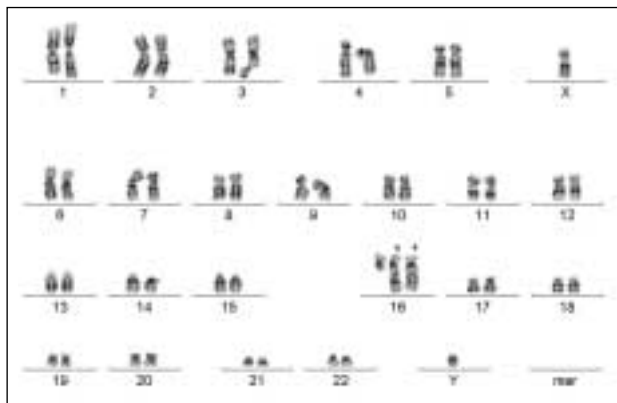
Obrázek 2. Přežití pacientů s neuroblastomem v závislosti na DNA ploidii.



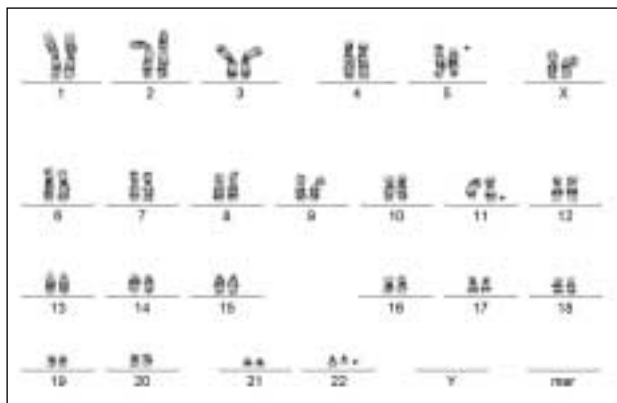
Skupinu nádorů rodiny Ewingova sarkomu tvoří agresivní nádory kostí nebo měkkých tkání zahrnující vlastní Ewingův sarkom, periferní primitivní neuroektodermální nádor -pPNET a jejich atypické varianty. Tyto nádory mají morfologický obraz „nádorů z malých kulatých buněk“. Velmi podobným morfologickým obrazem se prezentují rhabdomyosarkomy, neuroblastom nebo non-Hodgkinské lymfomy. Protože je léčba každého z nich odlišná, je určení správné diagnózy zásadní pro další léčebný postup. V současné době vyšetření imunohistochemické, elektronmikroskopické, cytogenetické a molekulárně biologické umožňují přesnou diagnostiku, navíc pomáhají prokázat prognosticky významné faktory a odhalit znaky vhodné k detekci minimální nádorové nemoci. Nádory rodiny Ewingova sarkomu jsou charakterizovány přítomností specifických chromozomálních aberací zahrnujících gen EWS na 22. chromozomu. Byly identifikovány chromozomální translokace (viz tabulka 2), které jsou specifické pro Ewingovy sarkomy. Na molekulární úrovni vedou tyto translokace k přestavbám mezi geny ETS rodiny transkripčních faktorů a genem EWS na 22. chromozomu. Výsledkem je nový gen, jehož prepisem vzniká protein s funkcí transkripčního faktoru, odpovědný za maligní transformaci buňky.

Obě hlavní translokace t(11;22) a t(21;22) jsou nalézány u více než 95% nádorů skupiny Ewingových sarkomů, ostatní typy jsou vzácné. Na klinice dětské onkologie jsme k průkazu buněk Ewingových sarkomů zavedli metodu dvoukolové RT-PCR k detekci obou hlavních chromozomálních aberací - t(11;22)(q24;q12) a t(21;22)(q22;q12). Citlivost RT-PCR pro detekci buněk Ewingových tumorů přítomných v kostní dřevě jsme ověřovali pomocí dilučních pokusů (buňky linie Ewingova sarkomu ředěné normálními leukocyty). V naší modifikaci jsme dosáhli citlivosti 1 nádorová buňka na 10⁵-10⁶.

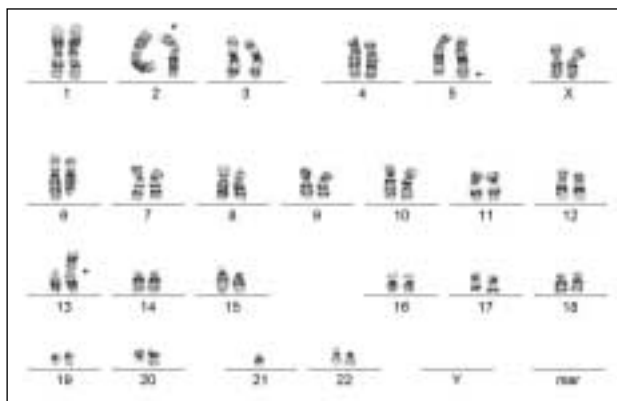
Obrázek 3. Karyotyp 47, XY, - 16, der(16)t(1;16)(q24;q23)x 2 zjištěný u chlapce s pPNETem levé lopatka s metastázami do plic a nadklíčkových uzlin. Chlapec zemřel na progresi základního onemocnění jeden rok po stanovení diagnózy. Nebalancovaná translokace t(1;16), která byla přítomna dvakrát v každé mitoze je příkladem sekundární změny, která je známkou nepříznivé prognózy.



Obrázek 4. Karyotyp 46, XX, del(5p), t(11;22)(q24;q12) zjištěný u dívky s velmi vzácnou lokalizací pPNETu v ledvině.

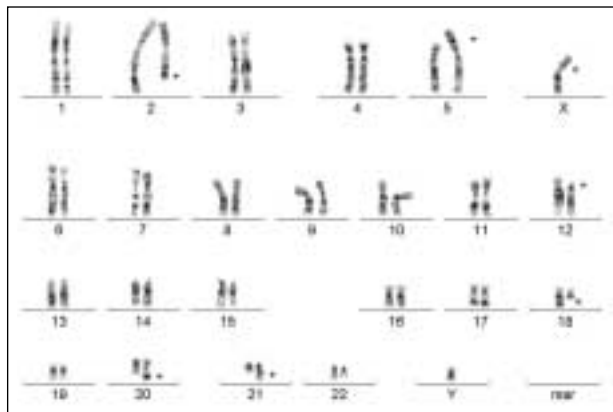


Obrázek 5. Karyotyp 46, XX,t(2;5)(q24-32;p13-14), -13,t(13;13)(cen:cen), -21 zjištěný u dívky s anaplastickým Ki-1 pozitivním velkobuněčným anaplastickým lymfomem. Průkaz typické translokace t(2;5) v malé populaci nádorových buněk v kostní dřeni přispěl ke správné diferenciální diagnóze.

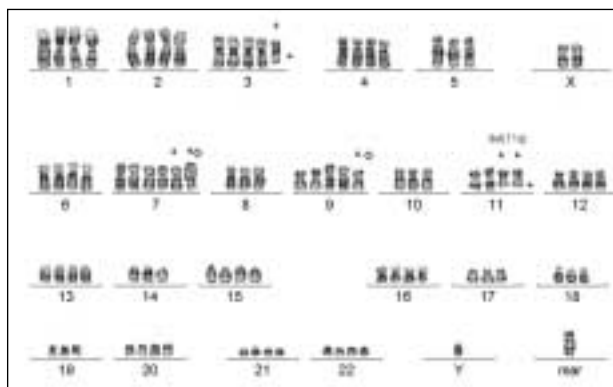


Celkem jsme na Klinice dětské onkologie vyšetřili vzorky histologicky ověřených nádorů rodiny Ewingova sarkomu od 29 pacientů. Dvakrát se jednalo o metastázy, ostatní byly získány biopsií primárního nádoru v době stanovení diagnózy, případně v době zachycení recidivy. Translokaci t(11;22) jsme prokázali ve 23 vzorcích, t(21;22) ve čtyřech. Dvakrát jsme chimerický fúzní transkript neprokázali, přestože patologické vyšetření tkáně potvrdilo přítomnost vitálních buněk nádoru ze skupiny Ewingova sarkomu. V těchto dvou vzor-

Obrázek 6. Karyotyp 46, XY, t(2;5)(q24-32;p13-14), t(12;20)(p11;q13), t(X;18;21) (p11.2;q11.2;q11.2) jako příklad vedle translokace diagnostické pro synovialosarkom. Kromě této translokace byla u tohoto pacienta přítomna ještě řada aberací. Translokace (X;18) v sobě atypicky zahrnovala chromozom 21.



Obrázek 7. Delece 11q. Delece různě dlouhého úseku 11q byla označena za změnu charakterizující skupinu pacientů s nefznívným průběhem i když se u této podskupiny nevyskytuje amplifikace N-myc.



cích nebylo úspěšné ani cytogenetické vyšetření, protože se nezdánilo získat hodnotitelné mitózy. Vysvětlení tohoto jevu je možné dvojím způsobem, buď byl přítomen jiný typ translokace, kterou námi použitá metodika neumožňuje detekovat (vzácné translokace t(2;22), t(7;22) nebo t(17;22)), nebo předchozí léčba způsobila neurální diferenciaci nádoru a podmínila absenci detekovatelného fúzního transkriptu EWS/ETS. Druhá možnost přichází v úvahu pouze u pacientky č. 13, protože u ní jsme vyšetřovali vzorek po chemoterapii. Porovnání výsledků karyotypu a vyšetření RT PCR je v tabulce č. 3. Je patrné, že RT PCR je citlivější, ale nezachytí ostatní změny, které mohou mít například prognostický význam.

Přídavné (sekundární) chromozomální změny u Ewingova sarkomu jsou v současnosti předmětem intenzivního výzkumu. Názory na jejich prognostický význam nejsou jednotné. Předpokládá se, že některé změny mohou upozorňovat na onemocnění rezistentní vůči terapii s rizikem progresu či recidivy. Řada pracovišť začala upřednostňovat pro vyšetřování typických translokací molekulární techniky hlavně RT PCR pro její vyšší citlivost. Nyní se však ukazuje, že sekundární změny počtu chromozomů, především nadbytečný chromozom č. 8 a 12, by mohly hrát důležitou úlohu v odhadu prognózy. Je tedy nutné pokračovat ve vyšetřování karyotypů klasickou cytogenetickou metodou, protože je možné, že i další sekundární změny se ukáží být důležité. Pro sledování +8 a +12, které se zdají významné pro prognózu nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu, lze využít techniku FISH, která se obejde bez dělicích se buněk. Vzhledem k nízké četnosti výsky-

Tabulka 1. Přehled některých diagnosticky a prognosticky významných chromozomálních aberací typických pro zhoubné nádory dětského věku.

Nádor	Podtyp	Cytogenetická změna	Molekulární přestavba	Prognóza
neuroblastom		3n del(1p), 2n/4n HSR, DM's +17q del(11q)	ampl N-myc	dobrá střední špatná špatná
rabdomyosarkom	alveolární embryonální	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) hyperdiploidie +2, 7, +11, +12, +13, +19, +20	PAX3/FKHR PAX7/FKHR LOH 11p	špatná špatná dobrá
skupina Ewingova sarkomu		translokace viz. tab 2 + 8, +12, der(16), t(1;16)		progrese
Meduloblastom		i(17q)		
Rabdoidní nádor mozku		monozomie 22		
Germinální		i(12p), add (12p)		
Anaplastický velkobuněčný lymfom		t(2;5)(p23;q35) t(1;2)(q21;p23) t(2;3)(p23;q21) kryptická inv (2)	ALK/NPM	
Synoviosarkom		t(X;18) (p11.2;q11.2)	SYT/SSX	

Tabulka 2. Přehled hlavních translokací nacházených u nádorů z rodiny Ewingova sarkomu.

translokace	chimerický fúzní gen	četnost ve skupině ES
t(11;22)(q24;q12)	EWS/FLI-1	85%
t(21;22)(q22;q12)	EWS/ERG	10%
t(17;22)(q12;q12)	EWS/E1AF	< 2 %
t(7;22)(p22;q12)	EWS/ETV-1	< 2%
t(2;22)(q33;q12)	EWS/FEV	ojedinele
komplexní translokace postihující 11q24 a 22q12	EWS/FLI-1	< 1 %

Tabulka 3. Srovnání RT PCR (průkaz t(11;22) a t(21;22)) a cytogenetického vyšetření.

*viz. tabulka 4, **pravděpodobně hodnoceny fibroblasty a ne nádorové buňky, # vyšetření KD (cytologickým vyšetřením zjištěna 80 % infiltrace KD obou lopat kostí kyčelních)

Pac. číslo*	RT-PCR	Cytogenetické vyšetření
14	EWS/FLI-1	46,XX, t(11;22)(q24;q12)
15	EWS/FLI-1	47,XX, t(11;22)(q24;q12),+8
19	EWS/FLI-1	47,XY, t(11;22)(q24;q12),+12
21	EWS/FLI-1	46,XY, t(11;22)(q24;q12)
17	EWS/FLI-1	46,XX, t(11;22)(q24;q12), der 5p
3	EWS/FLI-1	46,XY, t(11;22)(q24;q12)
25	EWS/FLI-1	48,XY, t(11;22)(q24;q12),+2 (?),+8
27	EWS/FLI-1	46,XY, t(11;22)(q24;q12)
24	EWS/FLI-1	48-51, XX, změny 1q a 1p, +7, -9, izo 9q, add(11p), add(22q), + M=?9p #
22	EWS/FLI-1	46, XY**
1	EWS/ERG	1x46,XX,+21, 2xM,1x54,XX,+5,?,+5,+4,+6,-9,+15,+20,+21,+21,-22,+2xM1
7	EWS/ERG	47,XY,der(16),t(1;16)(q12;q24)

tu Ewingova sarkomu je nutná spolupráce mezi jednotlivými centry, aby se na větších souborech pacientů prokázal klinický význam sekundárních změn. U další sekundární změny, nebalancované translokace (1;16), se předpokládá negativní vliv na přežití pacientů. Ve většině studií se uvádí, že se vyskytuje u pacientů s metastázami nebo s časným relapsem. Tato změna není vysloveně specifická pro Ewingův sarkom, častá je i u neuroblastomu, retinoblastomu, nádorů mléčné žlázy či u mnohočetných myelomů. S největší pravděpodobností představuje obecněji platný marker nádorové progresy. Její odhalení v karyotypu nádorových buněk pacienta může být v budoucnu důvodem pro intenzifikaci terapie. Rovněž polyploidie (zmožení chromozomů) je u řady, i když ne u všech nádorů, označována za indikátor horší prognózy. Také mnohočetné změny karyotypu nádorových buněk jsou považovány za prognosticky nepříznivé (obr. 3).

Přehled výsledků pátrání po minimální nádorové infiltraci u pacientů s nádorem ze skupiny Ewingova sarkomu v době stanovení diagnózy uvádí *tabulka 4*. Interpretace pozitivními nálezy nádorových buněk citlivými molekulárně biologickými technikami není u solidních nádorů dosud jednoznačná. Zatím se nedoporučuje, pouze na základě průkazu minimální infiltrace kostní dřene například metodou RT-PCR, použít intenzivnější terapie ani změnit klinické stadium. Význam průkazu infiltrace molekulárně biologickými metodami musí ozřejmit multicentrické prospektivní studie. V ČR je od letošního roku používán protokol EuroEwing 99 Evropské skupiny pro dětskou onkologii (SIOP). Tento protokol průkaz infiltrace kostní dřene metodou RT-PCR v době stanovení diagnózy nepovažuje za kritérium pro intenzifikaci terapie. Teprve nález nádorových buněk při cytologickém vyšetření řadí pacienta do skupiny nejvyššího rizika. Součástí tohoto protokolu je však průkaz minimální nádorové infiltrace kostní dřene metodou RT PCR a plánuje se vyhodnocení jejího prognostického významu.

Za významnou považujeme přítomnost nádorových buněk ve štěpech hematopoetických buněk k autologní transplantaci u pacientů s rizikovými nádory u kterých je zafazena megachemoterapie a autologní transplantace hematopoetických progenitorových buněk. Reinfuze klonogenních nádorových buněk pacientovi se štěpem je rizikem tohoto typu léčby. Sami vyšetřujeme všechny štěpy našich pacientů s Ewingovými sarkomy, ale ani citlivost námi použité metody ($1 : 10^{5-6}$) nemusí být postačující k detekci všech kontaminovaných štěpů. Výsledky vyšetření štěpů i kostních dřene v době stanovení diagnózy podává *tabulka 5*. Je patrné, že v současnosti používanými léčebnými protokoly lze dosáhnout u většiny pacientů úspěšného „in vivo purgingu“. U sedmi pacientů s přítomností nádorových buněk v kostní dřeni detekovanou RT PCR byl štěp periferních hematopoetických buněk kontaminován pouze dvakrát.

Raritní byla kasuistika devítileté dívky s pPNETem ledviny, které jsme diagnózu potvrdili jak cytogenetickým vyšetřením (karyotyp 46, XX, del(5p), t(11;22)(q24;q12)) *obr. 4* tak i průkazem t(11;22)(q24;q12) pomocí RT PCR. Nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu postihujících ledvinu je v literatuře dosud popsáno asi dvacet, menšina z nich měla provedené cytogenetické nebo molekulárně biologické vyšetření. Jako první jsme prokázali infiltraci kostní dřene metodou RT PCR.

Naše předběžné výsledky se zavedením stratifikované léčby meduloblastomu, kdy u pacientů vysokého rizika užíváme intenzivnější terapii, se zdají nadějně. Za vysoce rizikové považujeme pacienty s pooperačním reziduem a/nebo prokázanou amplifikací genu c-myc v nádorových buňkách.

Na těchto příkladech prokazujeme zásadní prognostický význam molekulárně biologického vyšetření u neuroblastomu a pro potvrzení diagnózy i určení rozsahu onemocnění u Ewingova sarkomu. Cytogenetické vyšetření má v současnosti význam při odhalování dosud nepopsaných změn u solidních nádorů. Je take prospěšné ve všech situacích, kdy není z různých

Tabulka 4. Údaje o pacientech vyšetřených metodou RT-PCR na přítomnost nádorových buněk v KD v době stanovení diagnózy - pouze u jedné pacientky (č. 24) jsme zachytili nádorové buňky při cytomorfoloickém a cytogenetickém vyšetření buněk aspirátu kostní dřeně (vyšetřen vždy stejný vzorek KD).

EET - extraosální ES (z měkkých tkání), B - meta do skeletu, L - meta do plic, BM - meta do kostní dřeně LN - meta do lymfatických uzlin, CR 1. - 1. kompletní remise, ter- pacient je dosud léčen, * pacient ztracen z evidence

Pac. číslo	Věk / Pohlaví	Histologie	Lokalizace prim. tu.	Metastázy	RT-PCR (KD)		Přežití	
					Vzorků	MRD +	stav	měsíce
1	12/F	ES/PNET	hrudní stěna	reg. LN	1	0	CR 1	24
2	6/M	ES	k.lýtková	ne	2	2	CR 1	13
3	2/M	ES	k.lýtková	ne	2	0	CR 1	*
4	15/M	ES	k.pažní	ne	2	1	CR 1	13
5	9/M	ES	k.stehenní	ne	2	0	CR 1	11
6	12/F	PNET	EET - hlava	ne	2	0	CR 1	23
7	22/M	PNET	EET -obl. lopatky	L, B	3	2	+	12
8	12/F	ES	k.stehenní	ne	2	0	+	11
9	14/F	ES	pánev	ne	1	0	CR 1	28
10	12/F	PNET	L3-S1	L	2	0	+	1
11	10/F	ES	k.stehenní	ne	2	1	DP	27
12	15/F	ES	k.lýtková	L	2	2	CR 1	11
13	15/F	ES	EET - krk	L	2	*0	+	7
14	14/F	ES	pánev	ne	1	0	+	11
15	13/F	ES	pánev	ne	1	0	CR 1	23
16	16/F	ES	k.křížová	ne	1	0	+	7
17	9/F	PNET	ledvina	ne	2	2	+	5
18	9/F	ES	k.stehenní	ne	2	1	CR 1	12
19	15/M	ES	k.stydká	L, B	2	0	+	20
20	15/M	ES	k.pažní	reg. LN	2	1	CR 1	15
21	17/M	ES	k.stehenní	ne	2	0	CR 1	13
22	15/M	ES	k.holenní	ne	2	0	CR 1	26
23	16/M	ES	k.lýtková	ne	2	0	ter.	3
24	15/F	ES/PNET	pánev	L, B, BM	2	2	ter.	1
25	15/M	PNET	hrudní stěna	ne	2	0	ter	2
26	15/F	ES	pánev	ne	2	*0	ter.	5
27	6/M	ES	páteř L5- S2	ne	2	0	ter	6
28	15/M	ES	patní kost	ne	2	1	ter	6

ných důvodů dostupné vyšetření molekulární. Za pětileté období existence cytogenetické laboratoře Kliniky dětské onkologie byla mnohokrát ověřena užitečnost takového vyšetření u málo diferencovaných nádorů z malých tmavých buněk, kde může být histopatologická diagnostika obtížná. Mezi příklady, kde cytogenetické vyšetření přispělo k určení správné diagnózy, lze jmenovat t(2,5) u anaplastického velkobuněčného lymfomu, v době, kdy ještě nebylo zavedené vyšetření této translokace metodou FISH nebo t(X,18) u málo diferencovaného synovialosarkomu (obr. 5, obr. 6).

Cytogenetické vyšetření je rovněž využíváno jako referenční technika při zavádění citlivějších metod molekulárních, jak ukazuje výše uvedený příklad u Ewingova sarkomu. Dále je cytogenetika užitečná při hledání nových prognostických znaků. Například u neuroblastomů jsou v posledních letech sledovány dva nové nezávislé indikátory negativní prognózy.

Podle některých studií je jejich předpovědní hodnota dokonce vyšší než amplifikace N-myc. Jsou to nadbytečný segment 17q21-qter, translokovaný většinou na některý další chromozóm a delece 11q. Relativně nedávno byla delece 11q u neuroblastomů bez N-myc amplifikace a delece 1p označena za změnu charakterizující podskupinu se zásadně odlišnou biologickou povahou. Nádory z této podskupiny mají sklon k agresivnímu metastatickému růstu, ačkoli není amplifikován N-myc (obr. 7). Častým indikátorem negativní prognózy jsou změny na krátkých i dlouhých raménkách prvního chromozómu. Tyto změny nejsou přímo závislé na typu nádoru, byly popsány i u leukemií a lymfomů. Jsou považovány obecně za známku klonální evoluce či progresu.

Naše výsledky potvrzují význam cytogenetického vyšetření na chromozomální i molekulární úrovni u dětských solidních nádorů. Toto vyšetření by mělo tvořit integrální součást péče

Tabulka 5. Vyšetření štěpů PBSC pacientů s nádory skupiny ES/PNET (LR- low risk group, nádory menšího rozsahu bez generalizace, IM - intermediate risk group, rozsáhlé nádory v nepříznivé lokalizaci -pánev, hrudní stěna , HR - high risk group - generalizovaná onemocnění) * vstupní infiltrace kostní dřeně vyšetřovaná metodou PCR, nd- nevyšetřeno

Pac. číslo	Věk / pohlaví	Histologie	Lokalizace prim. tu./ meta	Risk gr.	MRD dřevě*	MRD štěp	AHSCT	Přežití stav	přežití (m.)
1	12/F	ES/PNET	hrudní stěna/reg. LU	IM	ne	ne	ano (2)	CR 1	24
2	9/M	ES	pánev/ne	IM	n.d.	ne	ano	CR 1	
3	22/M	PNET	EET -obl. lopatky/skelet, plíce	HR	ano	ano	ne progrese	+	12
4	14/F	ES	pánev/ne	IM	ne	ne	ano	CR 1	28
5	10/F	ES	k.stehenní/ne	IM	ano	ne	ano	DP	27
6	15/F	ES	k.lýtková/plíce	HR	ano	ne	ano (2)	CR 1	11
7	14/F	ES	pánev/ne	IM	ne	ne	ano	+	11 TRD
8	13/F	ES	pánev/ne	IM	ne	ne	ano	CR 1	23
9	9/F	PNET	ledvina/ne	IM	ano	ne	ne , + léčebné komplikace	+	5
10	17/M	ES	k.stehenní/skelet	HR	ano	ano	ano - štěp vyšetřen po transplantaci, odběr na jiném pracovišti	DP (+)	ztracen
11	16/M	ES	pánev/ne	IM	nd	ne	ano		Ztracen
12	15/M	ES	k.pažní/LU	HR	ano	ano	ano - nový odběr PBSC negativní - podán	CR 1	15
13	10/M	ES - relaps	Stehenní k./plíce	HR	nd.	ne	ano- dvojité transplantace	DP/ 2.PR	
14	6/M	ES	L S/ne	IM	ne	ne	plánujeme 2/ 2002	ter.	/
15	15/F	ES	pánev/ne	IM	ne	ne	plánujeme 3- 4/ 2002	ter.	/
16	16/M	ES	lýtková kost/ne	LR	ne	ne	neplánujeme	ter.	/
17	15/F	ES	patní kost/ ne	LR	ano	ne	neplánujeme	ter.	/

o pacienty s nádorovým onemocněním. Nemělo by být opomíjeno při odběru tkáně na operačním sále pro rutinní histopatologické vyšetření. Je třeba myslet na nezbytnost odběru vitální tkáně. Ideální je kombinace základního cytogenetického vyšetření se všemi v současnosti dostupnými molekulárními technikami, neboť každá má své přednosti. Pro správnou

interpretaci těchto vyšetření je nezbytná těsná spolupráce i vzájemná informovanost mezi klinickým lékařem, patologem i pracovníky v specializovaných laboratořích.

Práce vznikla za podpory GAČR, grant č. 301/001394 a MŠMT výzkumné záměry č.111300005.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI CHIRURGIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ NÁDORŮ HRUDNÍKU, BŘICHA A RETROPERITONEA U DĚTÍ

THE ROLE OF SURGERY IN THE COMPLEX TREATMENT OF THORACIC, ABDOMINAL AND RETROPERITONEAL TUMORS

ŠNAJDAUF J., RYGL M., PÝCHA K., ZEMAN L., ŠKÁBA R., VYHNÁNEK M., MORÁVEK J., KRÍŽ J., FRYČ R., KALOUSOVÁ J.

KLINIKA DĚTSKÉ CHIRURGIE UK 2. LF A FN MOTOL PRAHA,

PRÁCE JE SOUČÁSTÍ VÝZKUMNÉHO ZÁMĚRU VZ 11130005

Souhrn: Autoři prezentují současné chirurgické možnosti v komplexní terapii nádorů u dětí. Diskutovány jsou solidní nádory hrudní stěny, dutiny hrudní, dutiny břišní a retroperitonea. Zkušenosti vycházejí z operací 175 dětí s neuroblastomem, operovaných v letech 1987-1997. Za toto období jsme operovali 148 dětí s abdominální lokalizací neuroblastomu a 27 s mediastinální. 39% nádorů bylo I.a II. stadiu nádoru, přežití pacientů v tomto stadiu choroby je vysoké, v naší sestavě 92,5%. Dalším častým solidním nádorem retroperitonea je Wilmsův nádor. V letech 1988-1997 bylo operováno 172 dětí s nefroblastomem. Přežití pacientů s „příznivou“ histologií je kolem 90%. Chirurgická léčba nádorů jater vychází především ze zkušeností let 1991-2000, kdy jsme operovali 42 dětí s maligním nádorem jater, 37 s primárním a 5 s metastázou jiného solidního nádoru. Přežití pacientů s hepatoblastomem se výrazně zlepšilo, v současné době přežívá 85% ze 28 pacientů. Základem terapie solidních nádorů je úzká interdisciplinární spolupráce všech zúčastněných odborníků. Úloha chirurgů je u některých nádorů zásadní, u některých částečná (biopsie, parciální exstirpace). Důležitá je přesná diagnostika nádoru a předoperační příprava pacienta. Vlastní operace může být primární odstranění nádoru před nebo po konzervativní onkologické léčbě nebo se jedná o urgentní operaci při komplikacích (krvácení, perforace). Náročnými jsou operace recidiv nádorů, zvláště po chemoterapii nebo záření. Zatím se většina nádorů operuje otevřenou cestou z torakotomie nebo laparotomie, své místo si získává i v dětském věku torakoskopie (biopsie nádorů mediastina – m.Hodgkin, neHodgkinské lymfomy) a laparoskopie. Při resekci plicních metastáz se používá Neodym-YAG - laser, s využitím fototermického efektu. Ultrasonickou odsávačku (CUSA) lze použít při operaci nádorů jater, neuroblastomu, pankreatu, sleziny a ledvin. Ke krytí defektů po operaci nádorů stěny hrudní se používá umělý materiál Goretex.

Klíčová slova: chirurgie nádorů hrudníku, břicha a retroperitonea v dětském věku, náhlá příhoda onkologická, typy onkologických operací v dětském věku

Summary: The authors present contemporary possibilities of surgery in the therapy of tumors in children. There are solid tumors of thoracic wall and cavity, abdomen and retroperitoneum in question. Our experience is based upon 175 children with neuroblastoma operated on between 1987 - 1997. In this time 148 children had abdominal form of neuroblastoma and 27 mediastinal one. 39% of our patients had I-st and II-nd stage of the disease, their survival was as high as 92.5%. Another frequent solid tumor of retroperitoneum in children is Wilms tumor. Between 1988 - 1997 we have operated on 172 children for nephroblastoma. The survival of patients with favourable histology is approximately 90. We have performed surgery of malignant liver tumors in 42 children between 1991 - 2000. 37 of them had primary liver tumor, 5 had metastatic disease of other solid tumor. We have experienced a substantially higher survival of patients with hepatoblastoma. In the meantime 85% of 28 patients with hepatoblastoma have survived. The basic requirement is close cooperation of all involved experts. The role of surgery in some tumors is essential, in others it is more or less auxiliary (biopsy, partial resection) The exact diagnosis and preoperative care are of utmost importance. The operation may include primary resection of the tumor after chemotherapy and radiotherapy or urgent procedures in case of life threatening complications like bleeding and perforations. The surgery of recurrences, predominantly after chemotherapy and radiotherapy is demanding. In majority of solid tumors the aim of surgery is the radical removal of the tumor either primarily or after chemotherapy. Up to now the open thoracic or abdominal surgery is prevailing. In the paediatric age group a thoracoscopy or laparoscopy are being used more and more frequently (e.g. for biopsies of mediastinal tumors, m. Hodgkin or lymphoma non-Hodgkin). In the resection of lung metastases we employ the photothermic effect of Neodym-YAG laser. CUSA (ultrasonic aspirator) is usefull in resection of liver, pancreas spleen and kidney. To bridge the gap after an extensive resection of the thoracic wall the Gore-tex has proved its quality.

Key words: surgery of thoracic and abdominal tumors in children, acute oncological occurrence, oncosurgical procedures in children

Úvod

Operativa solidních nádorů v dětském věku se v posledním dvacetiletí stala významnou specializací v oblasti dětské chirurgie a je součástí komplexní terapie dětí postižené solidním nádorovým onemocněním v oblasti hrudní stěny, mediastina, dutiny břišní a retroperitonea. Za poslední dvacetiletí došlo k významnému posunu při radikalitě operací, zlepšení diagnostiky a kolemoperační péče, což nemalou měrou přispělo k vyššímu přežití a zlepšení kvality života operovaných dětí.

V roce 1989 byla v Praze, v průběhu XXI. světového kongresu Mezinárodní společnosti dětské onkologie (SIOP) založena spo-

lečnost dětských chirurgů, zabývajících se dětskou onkochirurgií – IP SO (International Pediatric Surgical Oncology), která sdružuje kolem 150 dětských chirurgů. Z našeho pracoviště bylo na mezinárodních sjezdech pořádaných touto společností předneseno osm sdělení z problematiky dětské onkochirurgie.

„Náhlá příhoda onkologická“

Před vznikem samostatného oboru dětské onkologie byla diagnostika dětí s nádorovým onemocněním pozdní, operace často z různých důvodů odkládané, radikalita operací malá a byl vyšší výskyt kolemoperačních komplikací. V posledním dese-

tiletí přistupují onkologové, chirurgové, anesteziologové a rentgenologové k dětskému pacientovi s nádorem jako k „náhlé příhodě onkologické“. Znamená to, že diagnostika, předoperační příprava a operace musí proběhnout v co nejkratší době. Sami dělíme náhlu příhodu onkologickou na „skutečnou“ a relativní. Skutečná náhlá příhoda onkologická vzniká při krvácení z nádoru do dutiny břišní nebo hrudní, krvácení do nádoru s jeho výrazným zvětšením a nebezpečím perforace. Další skutečnou náhlu onkologickou příhodou je perforace nádoru, vznik ileu nebo útlak dýchacích cest s nutností umělé plicní ventilace. Ostatní pacienty řadíme do skupiny „relativní“ náhlé příhody onkologické. Jsou to pacienti, kteří podle onkologického protokolu nevyžadují primární chemoterapii, ale operační výkon. Tyto děti operujeme po stanovení diagnózy do čtvrtého, maximálně do šestého dne, ostatní jsou operovány podle příslušného léčebného protokolu.

Typy operací

Radikální operace – u většiny benigních nádorů má radikální odstranění tumoru zásadní význam. U části maligních nádorů platí toto pravidlo rovněž, je však nutná následná chemoterapie nebo radioterapie. U některých maligních solidních nádorů není primární radikální operace nutná. Pro vyšší úspěšnost léčby se v první fázi odebere vzorek nádoru na histopatologické vyšetření, následuje chemoterapie a poté definitivní operace, tzv. „second look“ operace. Může se jednat o plánovanou „second look“ operaci nebo neplánovanou. Plánované jsou takové operace, kde je postup obecně uznávaný (vyšší stadia neuroblastomu, rabdomyosarkom a sarkomy hrudní stěny). Neplánované jsou ty, kde je doporučen primární radikální výkon, ale lokální nález jej neumožňuje. V takových případech se může provést tzv. „debunking“ operace. Jedná se o operaci zmenšující nádor, která se v současné dětské onkochirurgii nedoporučuje. Parciální excize nebo „debunking“ operace s odstraněním méně než 50 procent nádoru se prakticky neliší od biopsie.

Paliativní operace – tyto operace nejsou v dětské onkochirurgii časté. Relativně nejčastější jsou odlehčující stomie tenkého nebo tlustého střeva při inoperabilním nádoru dutiny břišní, který je komplikován ileózním stavem. Méně často se provádí gastrostomie pro nemožnost polykání stravy (postiradiační ezofagitida) nebo tracheostomie pro komplikace dlouhodobé ventilace. Další paliativní operace jsou nefrostomie, epicystostomie nebo ureterostomie.

Rekonstrukční operace – nejsou časté, u některých operací jsou však samozřejmostí. V hrudní chirurgii se nejčastěji provádějí rekonstrukce hrudní stěny po rozsáhlých resekcích primárních nádorů hrudní stěny a resekcích žebíř. Výjimečné jsou plastiky trachey a bronchu po větších resekcích plic v vzácných primárních nádorů plic. Při nádorovém postižení bránice se provádějí rekonstrukční operace pomocí umělé hmoty (Goretex). V břišní chirurgii provádějí se rekonstruuji žlučové cesty pomocí exkludované kličky tenkého střeva po rozsáhlých resekcích jater (trisegmentektomie), slinivky břišní nebo po radikální operaci primárního nádoru žlučových cest. Po extirpaci sakrokokyceálního teratomu je nutná rekonstrukce svěrače rekta ze zadního přístupu. Tyto operace by měl provádět chirurg se zkušeností s operacemi anorektálních atrezií.

Chirurgické komplikace

Při rozsáhlých radikálních operacích jsou možné nežádoucí kolemoperační komplikace. V dětské onkochirurgii je u mnoha diagnóz radikální operace imperativem pro chirurga. U některých nádorů platí, že pokud není proveden radikální výkon, šance na přežití je nulová. Pro dětského onkochirurga jsou dvě relativně jednoduchá rozhodnutí – prohlásit nádor za inoperabilní a nemít komplikace a na druhé straně při neznalosti, nezkušenosti a nemístné odvaze resekovat nádor s velkými komplikacemi. I při zkušenosti v dětské onkochirurgii se operatér setkává při radikálních výkonech s komplikacemi.

Nejvážnějšími komplikacemi jsou poranění velkých cév. Nádory mediastina a retroperitonea deviuji velké cévy (aorta, dolní a horní dutá žíla, horní mezenterická arterie a žíla). Při poranění těchto cév je možná jejich sutura, méně často je nutná jejich náhrada umělou cévní protézou. Dalšími možnými komplikacemi jsou např. perforace střeva, žaludku, poranění sleziny a jater, poranění plic nebo trachey. Tyto komplikace je nutné ošetřit během operace, nepoznané mohou vést v pooperačním období k vážnému zhoršení stavu nebo až k úmrtí pacienta. Zkušený tým má těchto nepoznaných komplikací minimum.

Nové technologie

Laser – v chirurgii se většinou užívá fototermický efekt laseru. Používáme neodým YAG laser, především při resekcích plicních metastáz solidních nádorů, při resekci neuroblastomu a někdy při jaterních resekcích. Rovněž lze jeho koagulační účinky použít při destrukci zbytku resekovaného nádoru. Nd-YAG laser se používá nekontaktním způsobem, kdy se laserovým paprskem resekce plicní tkáň při maximální energii přístroje 60 W. Paprsek má současně koagulační schopnost a tohoto efektu se využívá ke stavění kapilárního krvácení z resekované plochy jater a plic. Při koagulaci rané plochy vzniká regionální blokáda lymfatické a vaskulární drenáže opeřované části orgánu a omezuje se možnost šíření nádorových buněk.

CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) ultrasonická odsávačka pracuje frekvencí 23 000 Hz. Vibrující hrot přístroje provádí selektivní destrukci tkání, která je závislá na obsahu vody v buňkách. Buňky, které obsahují více vody, např. jaterní, slinivky břišní, křehké tumory a lymfatické uzliny, jsou snáze destruovány než tkáň s větším obsahem kolagenu a elastických vláken (cévy, žlučovody, pankreatický vývod). Energie se z hrotu přístroje šíří pouze longitudinálně, ne transverzálně. Výsledným efektem je destrukce parenchymových buněk v rozsahu jeden až dva milimetry kolem hrotu přístroje. Současně odsávání tkání a promývání hrotu přístroje fyziologickým roztokem umožňuje přehlednou disekci např. jaterní tkáň a podvaz přemostujících cév a žlučovodů. Výsledkem je přehledná resekce, menší procento žlučových píštělí a jistější a přehlednější neanatomické resekce jater. Ultrasonická odsávačka je vhodná pro odstranění zbytků neuroblastomu v okolí velkých cév, odstranění hilových uzlin při resekci plic, v chirurgii pankreatu, sleziny a ledviny (17,19).

Argonová koagulace – koagulace v argonové atmosféře se používá k hemostáze u plošných difuzních krvácení. Argonová koagulace se v onkochirurgii uplatní při ošetření resekčních ploch u nádorů jater, při ošetření hraniční tkáň, při hemostáze v lůžku nádoru a při ošetření odběrové plochy po laparoskopické/torakoskopické biopsii. Snížením krevních ztrát, omezením následných transfuzí a nižším výskytem pooperačních komplikací se redukuje celková operační zátěž pro onkologicky nemocné děti.

Torakoskopie a laparoskopie

Torakoskopie a laparoskopie jsou miniinvasivní metody, které se využívají k diagnostice a léčbě onemocnění hrudníku a břicha, která jsou suspektní z nádorového onemocnění. V současné době je přesnější označení videotorakoskopie, videolaparoskopie, protože obraz je z hrudní nebo břišní dutiny přenášen pomocí kamery a optických kabelů na monitory videosoupravy. Diagnostické a operační výkony mohou být provedeny buď klasicky, otevřeně nebo miniinvasivně – torakoskopicky, laparoskopicky. V dětské onkochirurgii preferujeme použití miniinvasivních technik pro diagnostické účely (biopsie, staging), zatímco radikální operace nádorů provádíme klasickou otevřenou technikou. Miniinvasivní endoskopické metody jsou ve srovnání s klasickými operacemi pro pacienta šetrnější a snižují celkovou zátěž pro onkologicky nemocné děti. Mezi výhody patří menší ope-

rační trauma, menší poškození hrudní nebo břišní stěny, menší pooperační bolestivost, kratší doba hospitalizace, rychlejší rekonvalescence a lepší kosmetický efekt. Nevýhodou endoskopických metod je nemožnost přímé palpace nádorových ložisek. Složitější endoskopické výkony je možné provést kombinovanou technikou videoasistované chirurgie (VATS). Indikacemi k **torakoskopické - laparoskopické biopsii** u dětí jsou patologické procesy hrudníku a břicha u kterých je přesná histologická diagnóza rozhodující pro strategii další léčby. Nejčastěji se jedná o generalizovanou onemocnění nebo o ložiska, která jsou suspektní z nádorového onemocnění. Odběr vzorků z patologického ložiska se provádí buď bioptickými kleštěmi 5mm a nebo torakoskopickou excizí s využitím Endo-Gia stapleru nebo endoloop kličky. Odběr vzorků má být vždy provázen **peroperačním histologickým vyšetřením**. Další postup závisí na výsledcích získaných z těchto preparátů a stanoví se při přímé konzultaci chirurga, patologa a onkologa.

Hrudní chirurgie

Nádory hrudní stěny

Primární nádory hrudní stěny u dětí jsou převážně mezenchymového původu s převahou vysoce maligních nádorů. Nejčastějšími jsou **maligní nádory z malých kulatých buněk** (malignant small round-cells tumor - synonyma PNET, Ewingův sarkom, Askinův nádor) následované širokým spektrem sarkomů (rabdomyosarkom, osteosarkom, chondrosarkom atd.). Jeden z důvodů letality je bezpříznakový nitrohrudní růst nádoru a obvykle několikaměsíční zpoždění od prvních symptomů do stanovení diagnózy. Komplexní léčba nádorů hrudní stěny závisí od stanovení přesné histologické diagnózy. Ve většině případů se po diagnostické biopsii podává chemoterapie ještě před resekci nádoru. Předoperační chemoterapie usnadní zmenšením primárního nádoru jeho resekci a současně zajišťuje časnou léčbu mikrometastáz. Při operaci se resekuje nádor spolu s postiženými segmenty žebíř. Defekt hrudní stěny po větších resekcích se rekonstruuje pomocí záplaty z Gore-texu. Na operaci navazuje cyklus kombinované chemoterapie a frakcionovaného ozáření. U pacientů s diseminovaným onemocněním je léčba zakončována megaterapií s autologní transplantací progenitorových krevních buněk. Přes komplexní terapii zůstává prognóza nepříznivá, zejména pro děti s metastázami. Třileté přežití dětí s maligním nádorem z malých kulatých buněk je okolo 30%.

Primární nádory plic

Primární nádory plic jsou u dětí raritní. Z širokého spektra nádorů je vhodné připomenout pulmoblastom a rabdomyosarkom, které mohou být sruzeny s cystickými malformacemi plic (4). Ve všech suspektních případech indikujeme radikální výkony ve smyslu lobektomie nebo pulmonektomie (10).

Plicní metastázy

Plicní metastázy jsou v dětském věku typické pro sarkomy (osteosarkom, chondrosarkom, rabdomyosarkom), nefroblastom a maligní nádory z malých kulatých buněk. Dále se vyskytují u hepatoblastomu a jako lymfatická infiltrace při lymfomech a leukemiích. Izolované metastázy se indikují k radikální exstirpaci (klínovitá resekce, segmentální resekce plic), při difuzním postižení se provádí torakoskopická biopsie pro ověření histologické povahy ložiska.

Nádory mediastina

Ve srovnání s dospělými jsou tumory u dětí v mediastinu častější. Příčinou je relativně vyšší incidence nádorů hematopoetického systému a téměř výlučný výskyt nádorů neurogenických, zvláště symptatogenních. Poměrně pestrá je i skupina pseudotumorů. Incidence maligních nádorů včetně hematopoetických je 55-60%.

Za období let 1975 – 1999 jsme operovali 237 dětí s nádorem mediastina. Benigních bylo 57%, maligních 43%. Všichni

pacienti po operaci benigního nádoru žijí. Nejčastějším maligním solidním nádorem mediastina je neuroblastom. Dlouhodobé přežití pacientů po exstirpaci a chemoterapii je 85%. Další nádory jsou teratom, maligní lymfom, lymfogranulom, ganglioneuroblastom, ganglioneurom, neurofibrom, neurilem, neuroepiteliom, Ewingův sarkom, embryom, leiomyosarkom, embryonální sarkom aj. (11).

Břišní chirurgie

Nádory jater

Za období let 1985 – 2000 jsme operovali 56 dětí s primárním nádorem jater. Nejčastějším maligním nádorem jater v dětském věku je hepatoblastom (Hb). V letech 1985-1990 jsme měli kolemoperační úmrtí při resekci jater 36%, v období 1991 – 2000 kolemoperační úmrtí bylo 5%. Při radikálních resekcích jsme zavedli metodu totální vaskulární okluze, která výrazně snížila operační komplikace (15,16). Jako první v ČR jsme provedli resekci tří segmentů jater, tzv. trisegmentektomii. Přežití dětí léčených pro hepatoblastom bylo za období let 1985-1990 11%, za období 1991-2000 85%. Tento výsledek je srovnatelný s nejlepšími světovými výsledky (8,12,13). Přežití pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) je celosvětově výrazně nižší (9). Z 8 operovaných dětí v průběhu let 1991-2000 přežívají bez průkazu nádoru 3 děti (38%) (20). Jaterní metastázy nefroblastomu mají špatnou prognózu. U jednoho dítěte s oboustrannými metastázami PNETu žaludku jsme provedli podvaz obou hepatálních arterií, pacient žije 10 let po operaci (18).

Nádory pankreatu

V letech 1992 – 2001 bylo diagnostikováno a operováno 9 dětí s papilárně cystickým a solidním nádorem pankreatu (PCSTP). Výsledky byly publikovány v zahraniční literatuře, jedná se o jednu z největších sestav na světě s touto vzácnou diagnózou. Všichni operovaní pacienti žijí (19). Ostatní nádory pankreatu jsou v dětském věku vzácné (cystadenom, pankreatoblastom, karcinom, insulinom) (5).

Neuroblastom

Naše zkušenosti vycházejí z operací 175 dětí s neuroblastomem, operovaných v letech 1987-1997. Za toto období bylo operováno 148 dětí s abdominální lokalizací neuroblastomu a 27 s mediastinální. 39% pacientů mělo I.a II. stadium nádoru, přežití pacientů v tomto stadiu choroby je vysoké, v naší sestavě 92,5% (14).

Prognóza pacientů s břišním neuroblastomem je horší. Při výskytu nádorů I.-III. klinického stadia a stadia IV.S jsou výsledky příznivé, u klinického stadia IV. je prognóza vážná a v této oblasti nedošlo za poslední desetiletí k podstatnému pokroku. Celkové přežití pacientů s neuroblastomem zůstává kolem 55-60% (1,2,3,6,7).

Nádory ledviny

U pacientů s maligním nádorem ledviny - nefroblastomem došlo k pokroku spíše díky dokonalejší diagnostice a chemoterapii než pokroku v chirurgické technice, pouze radikalita u pokročilých nádorů je vyšší s nižšími kolemoperačními komplikacemi. Za období let 1988-1997 jsme operovali 172 pacientů s nefroblastomem. Celkové přežití za toto období je 80%. V současné době je podstatné určení histologie na „příznivou“ a „nepříznivou“. Pacienti s „příznivou“ histologií mají velmi dobrou prognózu. Přežití pacientů za období let 1993-1997 s příznivou histologií je 95%, s nepříznivou za stejné období je 81%.

Sakrokokyceální teratom

Léčba sakrokokyceálního teratomu (SCT) spočívá většinou v primárním odstranění nádoru během prvního týdne života. Exstirpace SCT spočívá v uvolnění nádoru od okolních struktur, podvazu a.sacralis mediana, resekci kostrče, vyjmutí

nádoru z vyhloubení křížové kosti a rekonstrukci svěračového komplexu rekta. Odstranění nádoru perineální cestou rozhoduje poměr východu pánevního dna a největšího průměru nádoru. Při ponechání kostrče je téměř 40% pravděpodobnost lokální recidivy nádoru. Přežití pacientů po odstranění vyzrálých SCT je prakticky 100%. Při výskytu 2-3 nových SCT ročně je vhodné koncentrovat pacienty na pracoviště, které má zkušenost s onkochirurgií a řešením anorektálních malformací.

Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom (RMS) je nejčastějším dětským nádorem ze skupiny sarkomů měkkých tkání. Nejvyšší přežití je ve skupině 1-5 let, ale pacienti mladší jednoho roku nemají lepší prognózu, jako je tomu u neuroblastomu. Kromě hlavy a krku je nečastější lokalizací RMS urogenitální trakt. Léčba rabdomyosarkomu je komplexní. Zahrnuje chemoterapii, radioterapii

a operaci. Při samotném chirurgickém odstranění tumoru dochází k recidivě v 90% případů. Ani hyperradikální mutilující výkony nemají výrazně lepší výsledky. Diagnóza se stanoví z biopsie otevřené nebo endoskopické. Léčba se zahajuje chemoterapií. V případě kompletní remise pokračuje chemoterapie bez operace. Při zmenšení primárního ložiska, kdy jsou patrná rezidua tumoru, následuje operace. Ta má za cíl zmenšit či odstranit reziduum, ale při zachování funkce postiženého orgánu. Podle operačního nálezu se resekují regionální lymfatické uzliny. Vždy pokračuje chemoterapie podle stanoveného protokolu.

Vzhledem k incidenci solidních nádorů hrudníku, dutiny břišní a retroperitonea v České republice je racionální operovat tyto pacienty maximálně ve dvou specializovaných centrech dětské chirurgie, vzácné diagnózy nebo rizikové operace (nádory jater, pankreatu a plic) pouze v jednom centru.

Literatura

1. Black CT, Haase GM, Azizkhan RG et al.: Optimal timing of primary tumor resection in high risk neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 27, 1996, 220
2. Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW et al: Neuroblastoma in the first year of life: clinical and biologic factors influencing outcome. *Semin Pediatr Surg* 2, 1993, 37
3. Haase GM, O'Leary MC, Stram NK, et al.: Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in low-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 26, 1991, 1119-1124
4. Hancock BJ, Di Lorenzo M, Youssef S, Yazbeck S, Marcotte JE, Collin PP: Childhood Primary Pulmonary Neoplasms. *J Pediatr Surg* 1993, 28: 1133-1136
5. Jaksic T, Yaman M, Thorner P, Wesson DK, Filler RM, Shandling B: A 20-year review of pediatric pancreatic tumors. *J Pediatr Surg*, 27, 1992, 1315-1317
6. Kanoko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, Ohkawa H: Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg*, 33, 1998, 1690-1694
7. Kiely EM: The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 29, 1994, 128-133
8. Mališ J, Koutecký J, Šnajdauf J, Jeřábková V, Mixa V, Čumlivská E, Kodet R: Vliv předoperační chemoterapie na možnost chirurgického řešení hepatoblastomů u dětí. *Klinická onkologie*, 10, 1997, 91-93
9. Okada A, Fukuzawa M, Oue T et al: Thirty-eight years experience of malignant hepatic tumors in infants and childhood. *Eur J Pediatr Surg*, 8, 1998, 17-22
10. Rygl M, Šnajdauf J, Pýcha K, Kodet R, Cháňová M, Hříbal Z: Primární nádory plic v dětském věku. *Rozhl Chir* 1999, 78:511-5
11. Rygl M, Šnajdauf J, Zeman L, Kodet R, Drahokoupilová E, Čumlivská E: Mediastinální teratomy u dětí. *Rozhl Chir* 2001, 80:624-627
12. Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J et al.: Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma. *Cancer*, 15, 2002, 1111-1120
13. Stringer MD, Hennayake S, Howard ER, Spitz L et al.: Improved outcome for children with hepatoblastoma. *British Journal of Surgery*, 82, 1995, 386-391
14. Šnajdauf J, Zeman L, Horn M, Koutecký J, Šmelhaus V, Hořák J, Kodet R: Chirurgická taktika v léčbě neuroblastomu retroperitonea. *Rozhl Chir* 1994, 73: 31-33
15. Šnajdauf J, Fryč R, Pýcha K, Škába R, Páchl J, Mixa V: Technika resekce jater v dětském věku. *Rozhl Chir*, 73, 1994, 315-319
16. Šnajdauf J, Koutecký J, Kodet R: Indikace k resekcí jater v dětském věku. *Čas. Lék. Čes.* 134, 1995, 504-507.
17. Šnajdauf J, Fryč R, Pýcha K, Zeman L, Rygl M, Koutecký J, Kavan P, Staňková J, Kodet R, Hořák J: The role of CUSA in surgery of thoracic and abdominal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 31, No.4, 1998, 386
18. Šnajdauf J, Rygl M, Pýcha K, Fryč R, Mališ J, Kodet R, Čumlivská E: Ligation of hepatic artery for unresectable metastasis of gastric autonomic nerve tumor. *Med Pediatr Oncol*, 33, No 3, 1999, 347
19. Šnajdauf J, Pýcha K, Rygl M: Papillary cystic and solid tumor of the pancreas – surgical therapy with the use of CUSA, and review of the pediatric literature. *Eur J Pediatr Surg*, 1999, 9: 416-419
20. Šnajdauf J, Rygl M, Petrů O, Mališ J, Koutecký J, Kodet R, Čumlivská E, Mixa V: Primární karcinom jater v dětském věku. *Bulletin HPB*, 9, 2001, 82-84

NEOAJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

NEOAJUVANT CHEMOTHERAPY

MALIŠ J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE, UK – 2. LF A FN MOTOL, PRAHA

Souhrn: Neoadjuvantní chemoterapie má významnou roli v léčbě nádorových onemocnění u dětí. Její zařazení do léčebných protokolů se postupně objevovalo v průběhu 80. a 90. let minulého století. Má význam především u chemosenzitivních nádorů: nefroblastom, osteosarkom, Ewingův sarkom (PNET), maligní mezenchymální nádory, nádory jater, germinální nádory nebo retinoblastom. Hlavním cílem neoadjuvantní chemoterapie je zmenšit nádor a umožnit méně rozsáhlý nebo méně mutilující výkon. Předoperační chemoterapie také významně ovlivňuje mikrometastázy, případně výrazné zmenšení metastáz patrných na zobrazovacích metodách. Podle odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii lze také hodnotit chemosenzitivitu nádorového onemocnění.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie, nádory dětí

Summary: Neoadjuvant (presurgical) chemotherapy has an important role in the treatment of various types of malignancies in children. It has been used with increasing frequency during eighties and nineties. The neoadjuvant chemotherapy is mainly used in chemosensitive tumors: nephroblastoma, osteosarcoma, Ewing's/PNET tumors, malignant mesenchymal tumors, liver tumors, germ cell tumors or retinoblastoma. The main role of presurgical treatment is to shrink the primary tumor and facilitate limited resection of primary tumor. In addition the preoperative chemotherapy plays very important role in the treatment of micrometastases known to be present in the majority of patients. One of the most compelling rationals for presurgical chemotherapy is its use as in vivo drug trial to determine the drug sensitivity which cannot be provided during adjuvant chemotherapy.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, cancer in children

Léčba nádorů dětí a mladistvých zaznamenala v průběhu posledních 30ti až 40ti let významné pozitivní výsledky, které jsou spojeny se zavedením účinných cytostatik do klinické praxe u chemosenzitivních nádorů. Po radikálním chirurgickém odstranění primárního nádoru umírala dříve nádoru naprostá většina nemocných metastázami (generalizací nádoru), které vznikly z klinicky nezjistitelných metastáz, přítomných v organismu už ve chvíli operace. Tomuto nepříznivému vývoji dokázala účinná adjuvantní chemoterapie (léčba mikrometastáz chemoterapií po radikálním chirurgickém odstranění nádoru) zabránit a převážná většina nemocných se po této léčbě uzdravila. Publikované úspěchy adjuvantní chemoterapie vedly dětské onkology k úvahám a praktickým aplikacím chemoterapie u více i méně pokročilých nádorů ještě před operací. Tato chemoterapie se zprvu označovala jako tzv. primární, posléze se široce začal používat termín neoadjuvantní chemoterapie.

Nejlépe to lze dokumentovat na příkladu zhoubného kostního nádoru - osteosarkomu. Účinnost nově zavedených cytostatik v léčbě tohoto nádoru (vysokodávkovaný metotrexat, cisplatin, adriamycin) byly tak převratné, že v roce 1973 v Memorial Sloan Kettering Centru v New Yorku bylo možné dokumentovat první skutečně vědecké základy tehdy primární, dnes neoadjuvantní chemoterapie. Společným úsilím onkologů a chirurgů bylo zlepšit kvalitu života 60% až 70% nemocných, u kterých se podařilo vyléčit osteosarkom, ale vždy pouze za cenu ztráty končetiny. Ve zmíněném roce 1973 začali onkologové a ortopedi sdružení kolem Rosena léčit pacienty s osteosarkomem podle léčebného protokolu, zahrnujícího v první fázi léčby chemoterapii. Jejím úkolem bylo zmenšit primární nádor a umožnit resekční, zachovný výkon na končetině, který sice omezoval funkci operované končetiny, nicméně ji zachovával. To byly začátky tzv. limb salvage (saving) surgery (končetinu šetřící, zachraňující operace).

Spolu s rozvojem a zdokonalováním operačních postupů se také upravovaly kombinace cytostatik v neoadjuvantní léčbě a na velkých souborech se vyhodnocovala jejich účinnost. Podle odpovědi nádorové tkáně na podanou cytostatickou léčbu lze do jisté míry předpovědět i další osud nemocného a podle toho případně modifikovat další léčebný postup. Prokázalo se totiž, že dosáhne-li se neoadjuvantní chemoterapií minimálně 90% zničení (nekróza) vitální nádorové tkáně, lze předpokládat další příznivý vývoj onemocnění s velkou šancí nemocného na dosažení trvalé remise. Pokud nádor na podanou chemoterapii takto nezareaguje, je další osud nemocného velmi nejistý a ani případná změna chemoterapie nemusí zvrátit nepříznivý vývoj onemocnění. Pokud nádor nereaguje na chemoterapii vůbec, používají se za takové situace experimentální protokoly. V současné době používanými protokoly lze zcela vyléčit kolem 70% nemocných, rozdíl oproti 70. létům je podstatný - nemocní jsou vyléčení se zachovanou končetinou. Analogicky se léčí i druhý nejčastější nádor kostí - Ewingův sarkom. U tohoto typu nádoru je možné k neoadjuvantní chemoterapii v indikovaných situacích přiřadit ještě radioterapii a posílit tak účinek chemoterapie. Cíl je stejný jako u osteosarkomu - nemocného vyléčit, zachovat končetinu a tudíž zlepšit kvalitu života.

Nefroblastom (Wilmsův nádor ledviny) je dalším, téměř čítanovým příkladem, na kterém lze demonstrovat efekt předoperační - neoadjuvantní chemoterapie. Nefroblastom je nádor často křehký, který dosahuje velmi značných rozměrů a může perforovat i při šetrné manipulaci nebo dokonce spontánně. Často se to stává při operaci a proto první studie v průběhu 70. let začaly zařazovat radioterapii jako neoadjuvantní léčebnou modalitu, která měla zabránit peroperační perforaci. Toho se skutečně podařilo dosáhnout, ovšem za cenu těžkých poradičních následků. Velmi záhy roli účinné neoadjuvantní léčby převzala právem mnohem bezpečnější chemoterapie. Cílem

předoperační chemoterapie u nefroblastomu, kromě likvidace mikrometastáz, je velký nádor zmenšit, usnadnit operaci a snížit tak riziko ruptury. Perforace nádoru s diseminací nádorových hmot do dutiny břišní vyžaduje intenzivnější chemoterapii a nutnost peritoneální dutinu ozářit. Účinná neoadjuvantní chemoterapie také výrazně zkracuje délku nutné adjuvantní chemoterapie.

Hepatoblastom je sice nádor velmi vzácný, ale dosahuje téměř vždy značných rozměrů, které mohou být překážkou primárního chirurgického řešení. Taková situace nastává u 30% až 60% dětí. Neoadjuvantní chemoterapie u většiny nemocných nádor zmenší a je možné ho resekovat a pacienta vyléčit.

V průběhu 90. let se začala neoadjuvantní chemoterapie uplatňovat také u nádoru, u kterého byla operace prvním a často jediným léčebným postupem. Jedná se o retinoblastom, nádor, který postihuje sítnici oka. Bez operace (enukleace bulbu) se nádor šířil per continuitatem nebo hematogenně do ostatních tkání a orgánů. Výrazná chemosenzitivita retinoblastomu

umožňuje aplikaci neoadjuvantní chemoterapie, která způsobí rychlou redukci nádorové tkáně, takže až u 70% pacientů lze dosáhnout záchrany oka a v menším procentu i záchrany vizu. Oproti jiným nádorům není neoadjuvantní chemoterapie u retinoblastomu následována definitivním chirurgickým výkonem. Lokální léčba se omezí na léčbu laserem nebo radioterapii.

Existuje ještě několik typů nádorů, na kterých lze demonstrovat úspěšné použití předoperační - neoadjuvantní chemoterapie v dětské onkologii: sarkomy měkkých tkání, neuroblastom, nádory CNS a další.

Obecně lze o neoadjuvantní chemoterapii říci, že nenahraditelným způsobem testuje a dokládá citlivost nádorové tkáně na podávanou chemoterapii, usnadňuje a často i umožňuje operaci primárního nádoru, umožňuje záchovné operace, zkracuje délku podoperační chemoterapie, často nahradí radioterapii, zlepšuje kvalitu života po skončení protinádorové léčby a v neposlední řadě snižuje riziko vzniku sekundárních malignit.

Literatura:

1. Klener P. a spol.: Klinická onkologie, Galén 2002.
2. Pizzo P. A., Poplack D. G.: Principles and practice of pediatric oncology, Philadelphia, 1997.

VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE S AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACÍ HEMATOPOETICKÝCH KRVETVORNÝCH BUNĚK V LÉČBĚ DĚTSKÝCH SOLIDNÍCH NÁDORŮ

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PEDIATRIC SOLID TUMORS

KABÍČKOVÁ E.

Souhrn: Vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk je významnou složkou komplexní protinádorové léčby. V Evropském registru pro transplantaci krve a kostní dřeně se ročně eviduje více než 10 000 dalších transplantací. Megaterapie přináší vyšší naděje na vyléčení některých vysoce rizikových dětských nádorů, které jsou konvenční léčbou prakticky nevyléčitelné. Od roku 1992 do roku 2001 jsme transplantovali celkem 215 dětí a dospívajících (57 nemocných neuroblastomem, 54 Ewingovým sarkomem, 47 maligními lymfomy, 20 pokročilými germinálními nádory, 25 sarkomy měkkých tkání, 6 nádory CNS, 4 nefroblastomem a 2 osteosarkomem). Bez známek aktivity onemocnění přežívá 99 dětí (46%), nejlepšího výsledku dosahujeme u pacientů s germinálními nádory (75%), Hodgkinovou chorobou (65%) a Ewingovým sarkomem (48%). Sedmnáct dětí zemřelo na léčebné komplikace (8% peritransplantační mortalita). Signifikantně lepší výsledky přežívání mají děti transplantované v kompletní remisi onemocnění, megaterapie u dětí s chemorezistentním nádorem pouze prodlouží dobu trvání remise. Naše zkušenosti potvrzují, že megaterapie zařazená na závěr konvenční léčby představuje neúčinnější léčebnou strategii pro vysoce rizikové pacienty s germinálními nádory, Ewingovým sarkomem, neuroblastomem a některými typy maligních lymfomů a sarkomů měkkých tkání. Význam má pouze u dětí s prokazatelně chemosenzitivním onemocněním. Mnohé otázky týkající se optimálního zařazení megaterapie do léčebné strategie dětských solidních nádorů však zůstávají stále nezodpovězené. V nejbližším období je nutné v rámci mezinárodních prospektivních randomizovaných studií posoudit význam tandemových transplantací, nových kombinací cytostatik a potransplantační imunoterapie.

Summary: Megatherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is now an established treatment modality in oncology. The European register has more than 10 000 entries in recent years. During the 1980s and early 1990s high-dose chemotherapy (HDC) with AHSCT has become a treatment choice for children with high-risk or relapsed malignancies. During the period from 1992 to 2001 we transplanted 215 children and adolescents with poor prognosis cancer. There were 57 children with neuroblastoma, 54 with Ewing's sarcoma, 47 with malignant lymphomas, 20 with advanced germ cell tumors, 25 with soft tissue sarcoma, 6 with recurrent medulloblastoma, 4 with nephroblastoma and two with relapsed osteosarcoma. A total of 46% of patients are alive in complete remission. The most favourable outcome had children with extracranial germ cell tumors (75%), Hodgkin's lymphoma (65%) and Ewing's sarcoma (48%). Peritransplant mortality was 8%. Our experience confirms that megatherapy with AHSCT is effective therapeutic modality for selected children with high-risk chemosensitive solid tumors. Unfortunately, relapse of the original malignancy remains the main problem after transplantation. Future studies will focus on developing novel drug combinations, and post-transplant immunotherapy. Advances in cytokine therapy, tumor specific vaccines, and gene therapy may decrease recurrence of the malignancy after HDC. Many important questions about the optimal usage of megatherapy and bone marrow transplantation in pediatric solid tumors remain unanswered and more effort is needed in order to include larger numbers of children in important phase III clinical trials.

Úvod

Většina dětských maligních nádorů odpovídá s vysokou citlivostí na podanou cytostatickou léčbu. Systémová chemoterapie se nejčastěji kombinuje s léčbou lokální (radioterapií a operací). Touto strategií je dnes možné vyléčit přibližně 75% dětských pacientů s maligním nádorem¹. Přes výrazné zlepšení léčebných výsledků zůstává prognóza dětí s generalizovanými nebo recidivujícími nádory vysoce nepříznivá. Pětileté přežívání se pohybuje při konvenční léčbě mezi 18-30%. Jednou z možností jak prognózu těchto nemocných dále zlepšit je zařazení vysokodávkované chemoterapie (megaterapie)². Nejčastěji ji zařazujeme na závěr léčby u dětí s prognosticky nepříznivým neuroblastomem, Ewingovým sarkomem, maligními lymfomy, pokročilými germinálními nádory a generalizovanými sarkomy měkkých tkání (tabulka 1)³. Megaterapie je myeloablativní a musí být doprovázena následnou transplantací autologních hematopoetických kmenových buněk (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation). Autologní transplantace zajišťuje obnovu kostní dřeně zničené intenzivní protinádorovou léčbou. Na rozdíl od alogenní transplantace nemá kurativní účinek, chybí reakce štěpu proti nádoru (GVT, graft versus tumor effect). S výjimkou dětské akutní

lymfoblastické leukemie a leukemizovaného lymfoblastického lymfomu nebyl tento efekt u dětských solidních nádorů pozorován. Při autologní transplantaci jsou v současnosti častěji než kostní dřeň převáděny periferní progenitorové buňky (PBSC, peripheral blood stem cell). Jejich odběr nevyžaduje celkovou anestezii, odběry je možné opakovat. Kontaminace

Tabulka 1. Autologní transplantace u solidních nádorů uskutečněné v roce 2001 v Evropě (podle European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)

Indikace	Autologní HSCT
Hodgkinova choroba	1310
nehodgkinské lymfomy	4111
neuroblastom	277
gliomy	62
sarkomy měkkých tkání	104
germinální nádory	292
Ewingův sarkom	224
jiné	467

PBSC nádorovými buňkami je méně pravděpodobná a obnova krvetvorby je rychlejší. Zkracuje se tím doba hospitalizace, nižší je i riziko časných potransplantačních komplikací⁴. První zkušenosti s použitím myeloablativní léčby s autologní HSCT u dětí publikovali v roce 1982 Pritchard a spol., kteří na závěr indukční léčby pacientů s neuroblastomem vysokého rizika zařadili podání vysokodávkovaného melfalanu. V průběhu osmdesátých a devadesátých let se vysokodávkovaná chemoterapie stala součástí léčebných protokolů pro děti s nepříznivou prognózou determinovanou buď pokročilostí onemocnění (Ewingův sarkom, sarkomy měkkých tkání, germinální nádory, některými typy maligních lymfomů) nebo biologicko-genetickými vlastnostmi (neuroblastom).

Megaterapii lze použít jako léčbu první volby, jako zakončení iniciální konvenční cytoredukční chemoterapie, nebo až pro léčbu prvního anebo dalšího relapsu po remisi navozené záchrannou chemoterapií. Cílem přípravného vysokodávkovaného režimu je likvidace zbytkové nádorové populace. Přehled předtransplantačních režimů používaných na našem pracovišti uvádí tabulka 2.

Tabulka 2. Přípravné režimy používané před autologní HSCT u dětských solidních nádorů.

Přípravný režim	Onemocnění
karboplatina, melfalan, etopozid	neuroblastom, Ewingův sarkom, maligní mezenchymální nádory, nefroblastom, osteosarkom, retinoblastom
busulfan, melfalan	neuroblastom, Ewingův sarkom
busulfan, melfalan, cyklofosamid	maligní mezenchymální nádory
busulfan, cyklofosamid, etopozid	nehodgkinské lymfomy
celotělové ozáření, cyklofosamid, etopozid	nehodgkinské lymfomy
cyklofosamid, BCNU, etopozid	Hodgkinova choroba
karboplatina, cyklofosamid, etopozid	germinální nádory extrakraniální
cisplatina, cyklofosamid	embryonální nádory CNS, germinální nádory CNS
melfalan, cyklofosamid	osteosarkom

Klinické zkušenosti s vysokodávkovanou chemoterapií u dětí se solidními nádory

Program transplantace kostní dřeně jsme zahájili na klinice dětské onkologie v roce 1992 ve spolupráci s Ústavem hematologie a krevní transfúze. Od roku 1992 do roku 2001 jsme transplantovali celkem 215 dětí a mladistvých (57 nemocných

neuroblastomem, 54 Ewingovým sarkomem, 47 maligními lymfomy, 20 pokročilými germinálními nádory, 25 sarkomy měkkých tkání, 6 nádory CNS, 4 nefroblastomem a 2 osteosarkomem) (graf 1).

Peritransplantační průběh

Všichni pacienti s výjimkou osmi, kteří zemřeli na časné peritransplantační komplikace, přijeli transplantovaný štěp a plně obnovili krvetvorbu. Signifikantní zkrácení doby hospitalizace, období do rekonstituce hematopoézy i průvodních komplikací jsme prokázali při převodu PBSC ve srovnání s převodem kostní dřeně. V časném období po transplantaci byly nejzávažnější komplikace infekční. Osm pacientů zemřelo časně po převodu autologního štěpu na multiorganové selhání v důsledku rychle postupující bakteriální nebo mykotické infekce. Z projevů závažné organové toxicity (st.3-4 SZO klasifikace) byly nejčastější mukozitida a hepatopatie. Šestnáct nemocných mělo protražované krvácení do trávicího traktu, u pěti se objevila hemoragická cystitida. Pro akutní renální selhání byla v prvním týdnu po transplantaci u sedmi pacientů nutná hemodialýza. U šesti dětí byla nezbytná několikadenní umělá plicní ventilace pro těžkou pneumopatii.

Vyhodnocení dlouhodobého přežívání transplantovaných pacientů

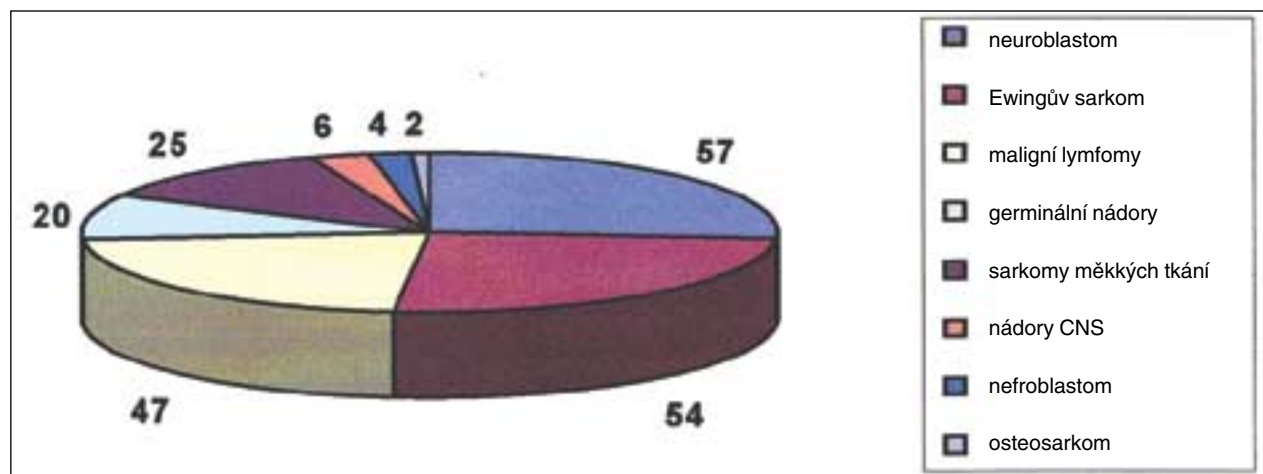
Ze souboru 215 transplantovaných přežívá k 31.12.2002 bez známek aktivity onemocnění 99 dětí (46%), medián sledování celé skupiny je 3,6 roku. Nejlepšího výsledku dosahujeme u pacientů s germinálními nádory (75%), Hodgkinovou chorobou (65%) a Ewingovým sarkomem (48%). Jako statisticky významný faktor jsme prokázali stav onemocnění v době transplantace, signifikantně lepší výsledky přežívání mají děti transplantované v kompletní remisi onemocnění (EFS 65% vs 15%, $p=0,004$). Neuspokojivé jsou i nadále léčebné výsledky primárně nebo sekundárně refrakterních onemocnění, vysokodávkovaná léčba u této skupiny nemocných pouze prodloužila dobu trvání remise⁵⁻⁹.

Zemřelo 115 transplantovaných dětí (54%). Relaps nebo trvalá progrese onemocnění byly příčinou úmrtí 96 nemocných, sedmáct dětí zemřelo na léčebné komplikace (8% peritransplantační mortalita). U tří transplantovaných nemocných vznikl sekundární zhoubný nádor (1x myelodysplastický syndrom, 1x akutní myeloidní leukemie, 1x rhabdomyosarkom). Dvě děti na toto onemocnění zemřely, pacient se sekundárním rhabdomyosarkomem se v současné době léčí pro druhou recidivu nádoru.

Závěr

Vysokodávkovaná chemoterapie je mimořádně náročná, vyžaduje intenzivní podpůrnou léčbu a musí ji provádět zkušený

Graf 1. Diagnózy pacientů transplantovaných na klinice dětské onkologie v období 1992 – 2001.



tým dětských onkologů. V časném období po transplantaci jsou nejčastější komplikace infekční, velmi závažné může být poškození sliznic, jater, ledvin, srdce a plic. Naše zkušenosti potvrzují, že megaterapie zařazená na závěr konvenční léčby představuje neúčinnější léčebnou strategii pro vysoce rizikové pacienty s germinálními nádory, Hodgkinovou chorobou, Ewingovým sarkomem, neuroblastomem a některými typy sarkomů měkkých tkání. Význam má pouze u dětí s prokazatelně chemosenzitivním onemocněním, u kterých jsme záchranou léčbou dosáhli alespoň velmi dobré parciální remise onemocnění¹⁰⁻¹²). Velmi špatné je přežití nemocných transplantovaných s rezistentním onemocněním, provedení AHSCT není u této skupiny vhodné.

K dalšímu zlepšení léčebných výsledků transplantovaných pacientů by měl přispět především uvážlivý výběr kandidátů. Identifikovat pacienty s nedostatečnou léčebnou odpovědí by mohla pomoci pozitronová emisní tomografie (PET). Tato neinvazivní vyšetřovací metoda využívá deoxyglukózu zna-

čenou radioaktivním fluorem (18FDG), která se hromadí v metabolicky aktivní nádorové tkáni. Umožňuje zobrazit metabolické změny dříve, než jsou patrné změny anatomické. Časná stratifikace nemocných podle léčebné odpovědi pomocí PET by mohla usnadnit výběr kandidátů pro případnou léčbu vysokodávkovanou. FDG-PET lze také využít k posouzení viability rezidua nádoru po ukončené léčbě, a tak dříve rozpoznat děti s rizikem časného relapsu maligního nádorového onemocnění¹³⁻¹⁴).

Mnohé otázky týkající se indikací a optimálního zařazení megaterapie do léčebné strategie dětských solidních nádorů však zůstávají stále nezodpovězené. V nejbližším období je nutné v rámci mezinárodních randomizovaných multicentrických studií posoudit význam nových kombinací cytostatik a zařazení časně potransplantační imunoterapie u některých typů nádorů (neuroblastom, maligní lymfomy).

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NC/7568-3

Literatura

1. Kavan P, Kabičková E. Pokroky v chemoterapii u dětí a mladistvých. *Časopis lékařů českých* 136, 514, 1997
2. Koutecký J, Kabičková E. Specifika nádorů dětského věku. *Lékařské listy*, 39, 4 - 5, 1998
3. EBMT Transplant Activity Survey 2001 on web site www.ebmt.org
4. Koutecký J, Kavan P., Šmelhaus V. Program transplantace hematopoetických kmenových buněk na Klinice dětské onkologie. Zkušenosti a výsledky za období 1992 - 1996. *Česko-Slovenská pediatrie* 1997, 52(5):267-272
5. Kavan P, Novotný J, Kabičková E. et al. Vysokodávkovaná chemoterapie u dětí s Ewingovým sarkomem a periferním neuroektodermálním tumorem. *Klinická onkologie* 1999, 12, 4, 120-123
6. Malíš J, Kavan P, Kabičková E et al. Léčba dětí a mladistvých s Ewingovým sarkomem vysokého stupně rizika. Zkušenost kliniky dětské onkologie FN Motol. *Česko-Slovenská pediatrie* 2000, 55(5):300-304
7. Kabičková E, Kavan P, Koutecký J et al. Vysokodávkovaná chemoterapie u dětí a dospívajících s maligními lymfomy. *Časopis lékařů českých* 2000, 139: 623-629
8. Kavan P, Kabickova E, Koutecky J et al. Treatment of metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma with autologous stem cell transplantation. A study of the Czech Pediatric Oncology Group. *Bone Marrow Transplantation* 1998, 21, Supplement 1: S225
9. Kavan P, Malis J, Kabickova E et al. Megatherapy with autologous stem cell rescue in children with high risk sarcoma. *Bone Marrow Transplantation* 1998, 21, Supplement 2: S88
10. Kabickova E. High-dose chemotherapy in children with malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2001, 27, Suppl. S55
11. Kabickova E, Sumerauer D, Koutecky J et al. High-dose chemotherapy in children with advanced germ-cell tumors. Single centre experience. *Bone Marrow Transplantation* 2002, 29, Suppl. S208
12. Malis J, Kabickova E, Koutecky J et al. Megatherapy and hematopoietic stem cell rescue in the primary bone high-risk and inoperable PNET/Ewing's sarcoma. Ten years experience. *Bone Marrow Transplantation* 2002, 29, Suppl. S208
13. Kabickova E, Belohlavek O, Koutecky J et al. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in pediatric oncology-impact on patient management in single institution. *Med Pediatr Oncol* 2002, 39 (4), page 251, abstract No: 0 128
14. Kabickova E, Belohlavek O, Koutecky J et al. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in childhood non-Hodgkin's lymphomas: impact on clinical management. *Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25(4), S18, abstract No: 84

HISTORIE A SOUČASNOST DĚTSKÉ RADIOTERAPIE

THE HISTORY AND PRESENT TIME OF PEDIATRIC RADIOTHERAPY

MALINOVÁ B.

Souhrn: Česká dětská radioterapie od 80.let minulého století prošla značným vývojem – od kobaltových ozařovačů s nedokonalou možností plánování ozařování a s nepřesným vlastním zářením k používání lineárních urychlovačů, 3D plánovacích systémů a individualizované konformní technice záření. Bylo vybudováno nové radioterapeutické pracoviště pro dětské pacienty v Praze-Motole, ozařování dětí se začal věnovat také Masarykův onkologický ústav v Brně. V současnosti se při přípravě radioterapie užívá fixačních pomůcek, zaměření ozařované oblasti se provádí na simulátoru, plánuje se 3D plánovacími systémy na základě CT řezů, používají se složité techniky s nepravidelně tvarovanými poli tak, aby ozařovaný objem se co nejvíce přizpůsobil cílovému ložisku. Pro nebezpečí vzniku pozdních následků po ozáření je důležitá znalost výše dávky na zdravé tkáni. Míru radiační zátěže zdravých tkání lze ovlivnit nejen úpravou ozařovacích parametrů, ale i novými léčebnými přístupy. Naším cílem je nejen děti vyléčit, ale zajistit jim i odpovídající kvalitu života.

Summary: Czech pediatric radiotherapy has made a considerable development during the last twenty years. At that time cobalt units with an imperfect radiation planning possibility and not very precise irradiation were used. Now we work with linear accelerators, 3D planning systems and individualised conformal techniques. A new department of pediatric radiotherapy, fully and up to date equipped, has been opened in the University Hospital Motol in Prague since 1997, the second pediatric radiotherapy department was established in Brno. Nowadays we use in a preparing radiation process immobilization devices, a localisation is made on a simulator, a radiation therapy planning is based on CT scans, 3D planning system, customised portal fields. The radiation therapy in the childhood is specific by its risk of important late effects. The development not only in the radiation therapy, but also in the systemic therapy and diagnostic methods may reduce this risk. We aim to cure children and at the same time to keep their quality of life.

Přes bouřlivý vývoj farmaceutického průmyslu a uvedení do praxe řady nových cytostatik v posledních dvaceti letech zůstává radioterapie stále jednou ze základních modalit léčby většiny dětských nádorových onemocnění.

Vývoj české radioterapie dětí v uplynulých dvaceti letech
Za posledních dvacet let se v české dětské radioterapii mnohé změnilo.

V 80. letech 20.století byly děti zářeny kobaltovými ozařovači svazky záření o širokém polostínu. Při plánování RT používaly rtg snímky a mechanické obrysovače těla, do takto získaných průřezů v úrovni středu ozařování se ručně zakreslovalo cílové ložisko a kritické orgány a výpočet záření se prováděl pomocí skládání izodóz.

Od poloviny 80.let se k lokalizaci, výpočtu a zvolení techniky záření začaly používat první simulátory, plánovací CT vyšetření a jednoduché počítačové systémy, které byly schopny dvojdimenzionálního plánování. Nebyla možnost tvarování ozařovacích polí, přesného cílení, neexistovala dobrá fixace dětí během radioterapie. Ale i to byl velký pokrok proti předchozí praxi.

Největší zátěž představovalo tehdy pro dětské onkologické pacienty denní dojíždění z Motolské nemocnice k ozařování buď na Onkologickou kliniku Všeobecné fakultní nemocnice, nebo na Radioterapeuticko-onkologickou kliniku Fakultní nemocnice na Královských Vinohradech. Děti, indikované k celotělovému ozáření v rámci přípravného režimu před transplantací kostní dřeně, byly dvakrát denně převáženy do Ústavu radiační onkologie na Bulovce.

V září 1997 byl ve FN v Motole otevřen tak dlouho očekávaný, moderně zařízený ozařovací trakt, čítající tři lineární urychlovače o energii záření X 4, 6, 18 MV, s možností záření urychlenými elektrony, s instalací mnohoholistového kolimátoru /multi-leaf colimator/, umožňujícího nepravidelné tvarování ozařovacích polí. Součástí oddělení se stal simulátor, plánovací počítačový tomograf, výpočetní systém s trojdimenzionálním plánováním, modelová laboratoř. Všechny jednotlivé radioterapeutické stanice byly propojeny pomocí kontrolního

a verifikačního počítačového systému. Moderní technické vybavení umožnilo zavést do praxe konformní techniku ozařování, kdy se ozařovaný objem maximálně přizpůsobuje cílovému ložisku.

Od podzimu následujícího roku se ve FN Motol začalo provádět celotělové ozařování dětí. Další speciální technika - stereotaktické ozařování, používané k přesně cílené RT malých mozkových lézí, byla uvedena do provozu na jaře 2000.

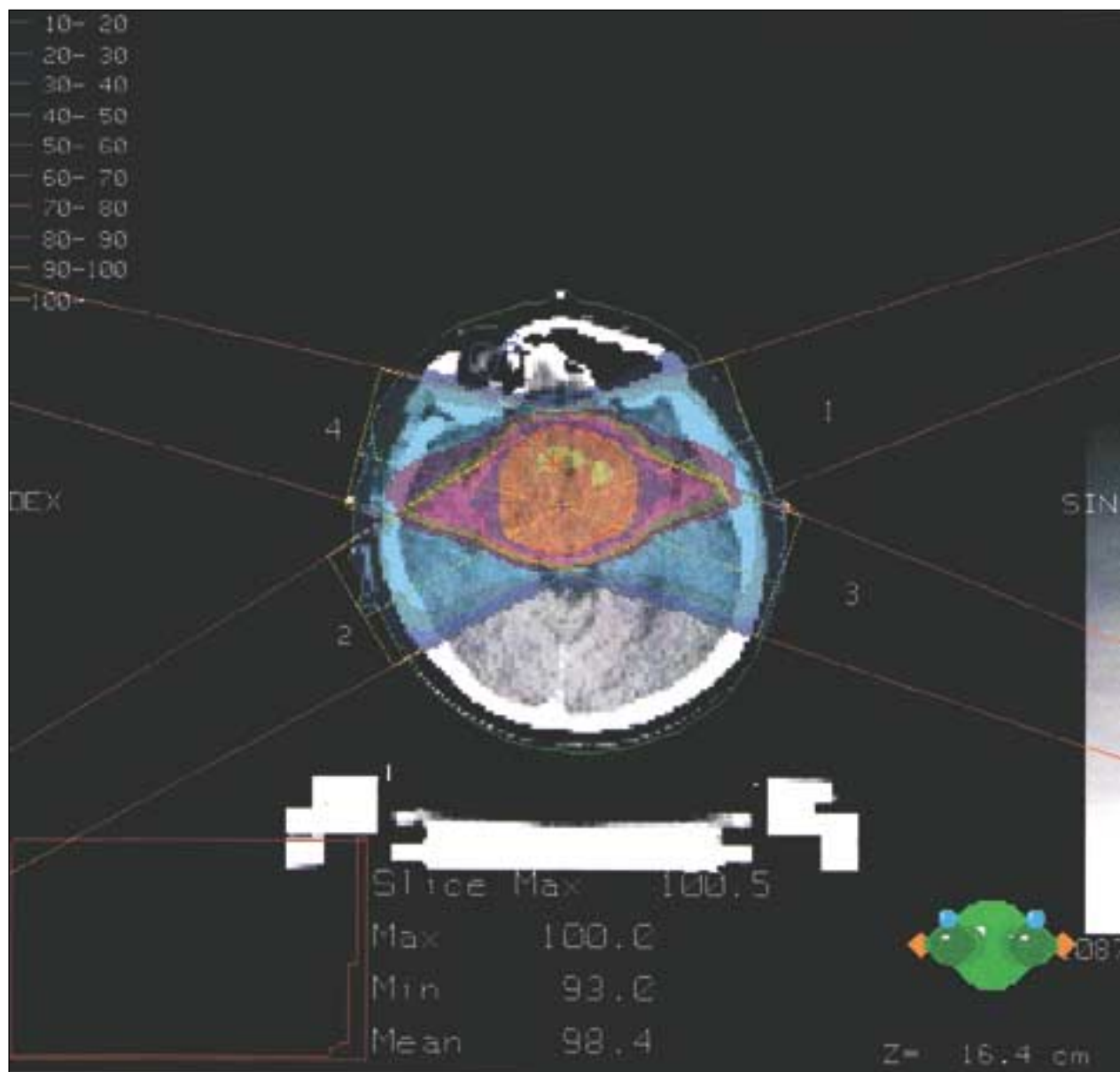
V souvislosti s otevřením Kliniky dětské onkologie ve Fakultní nemocnici Brno-Bohunice vzniklo v 90. letech i druhé radioterapeutické pracoviště pro dětské pacienty, a to v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.

Současné postupy při plánování ozařování

Plánování ozařování je v současné době činnost velmi náročná nejen na techniku, ale i na erudici zdravotnického personálu: lékařů, lékařských fyziků a laborantů.

Celý proces začíná uložením pacienta do ozařovací polohy. K minimalizaci pohybů během vlastního záření a mezi jednotlivými denními frakcemi slouží fixace pacienta pomocí vakuové matrace nebo fixační masky z termoplastického materiálu. Zaměření ozařované oblasti se provádí na simulátoru, pak následuje CT vyšetření. Scany, sloužící k přípravě ozařovacího plánu, se odešlou do plánovacího systému, lékař do nich zakreslí cílový objem a kritické orgány, určí výši celkové a jednotlivé denní dávky a spolu s fyzikem vypracuje ozařovací plán. Tvarování vstupních ozařovacích polí pomocí multi-leaf kolimátoru nebo individuálními Pb bloky a volba správné techniky umožňuje u každého pacienta co nejvíce přizpůsobit ozařovaný objem objemu cílovému. Rutinní používání histogramů rozložení dávky v objemu umožňuje znát nejen přesnost ozáření cílového objemu, ale i zatížení kritických orgánů. Vždy nad každým ozařovacím plánem je nutno zvážit, jak vysokou dávkou budou ozářeny zdravé tkáně, jaké to může přinést následky a zda daný ozařovaný plán je ten neoptimálnější. Výše dávky aplikované na zdravé tkáni a snaha po její minimalizaci je velmi důležitá vzhledem k tomu, že asi 70% dětí

Obrázek č. 1: Plánování radioterapie LG gliomu – 2D izodózní plán.



s nádory je vyléčeno, záření může způsobit závažné pozdní následky.

Pozdní komplikace radioterapie a možnosti jejich ovlivnění

Stupeň pozdního poškození po ozáření je závislý nejen na vyšší dávce, ale i na velikosti ozářeného objemu, dále na kvalitě záření, vyšší dávky pro jednotlivou frakci a také na typu podané chemoterapie, věku pacienta a jeho komorbiditě.

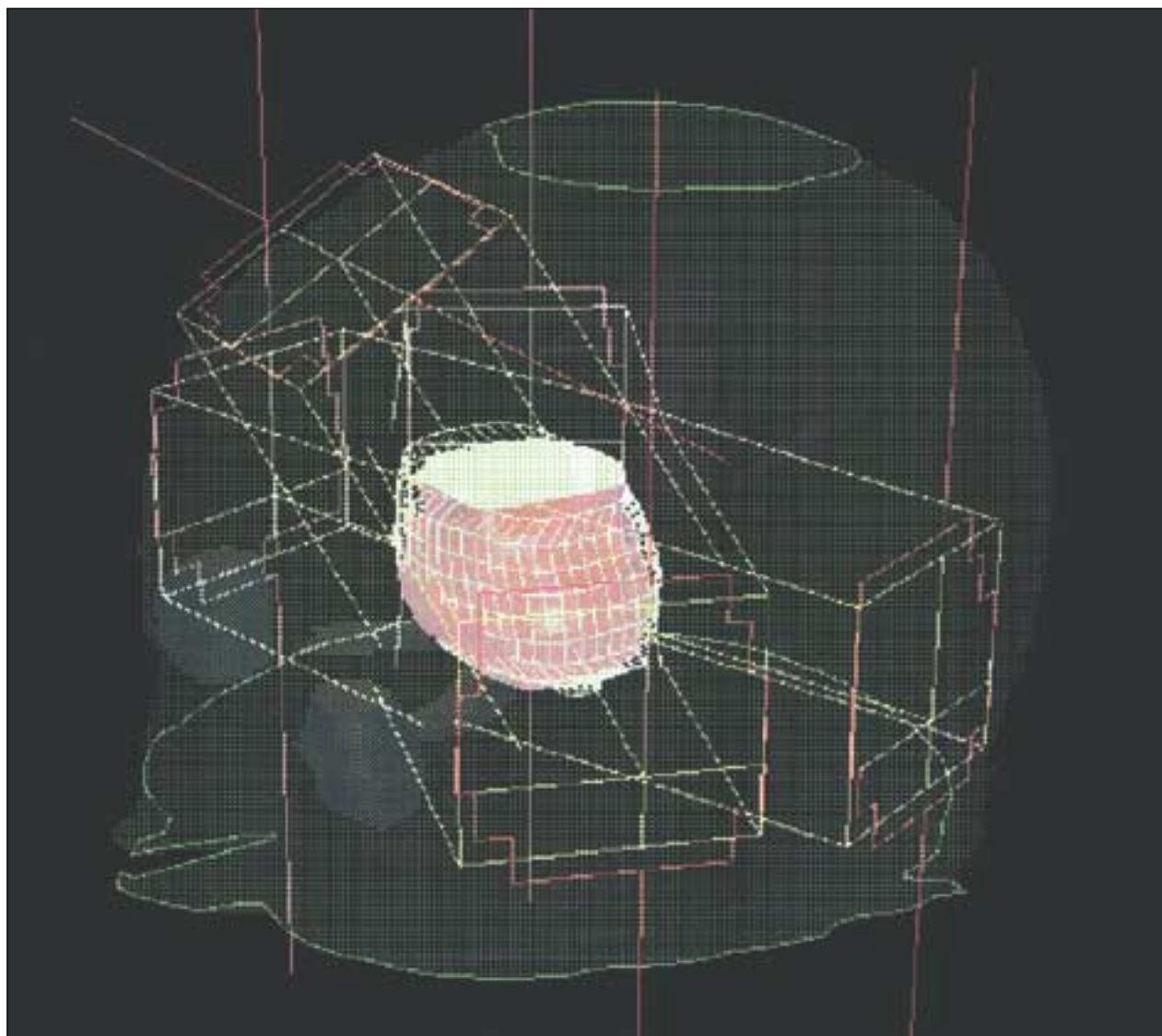
S rozvojem cytostatické terapie, dokonalejších diagnostických metod a díky spolupráci s renomovanými světovými dětskými onkologickými pracovišti se podařilo riziko pozdních následků záření v některých případech snížit. K dosažení kontroly onemocnění můžeme aplikovat nižší dávku záření či zvolit menší ozařovací objem. Příkladem je Hodgkinova choroba, kde se již nezáří celý lymfatický systém nad- či podbrániční, ale pouze oblasti původního uzlinového postižení. Došlo i ke snížení podávané dávky při profylaktickém ozáření neurokrania u akutních leukémií na 18 resp. 12 Gy. Pomocí cytogenetického vyšetření nádorových tkání lze na základě zjištění

amplifikace C-myc či N-myc onkogenu vyjádřit míru rizikovitosti základního onemocnění a podle ní i volit agresivitu léčby. Toto platí pro dětské meduloblastomy/ PNETy, kdy vyšší dávky na oblast kraniospinální osy je nižší u pacientů neamplifikující geny C-myc a N-myc než u pacientů pozitivních.

Přehled pozdních komplikací

K závažným pozdním postiradiačním komplikacím patří poruchy skeletového růstu, ovlivnění hypothalamo-hypofyzární osy se sníženou produkcí příslušných hormonů, hypofunkce štítné žlázy, gonadální dysfunkce s negativním dopadem na fertilitu, poruchy vývoje dentice.

U pacientů po ozáření mozku se setkáváme s alterací inteligence, schopnosti učení a socio-emočního chování, na těchto změnách se mohou podílet i ostatní léčebné modalitativy /chemoterapie, chirurgie/ a vlastní onemocnění. Léčbu záření na oblast CNS neindikujeme u pacientů mladších 3 let, a u dětí mladších 5 let dávku snižujeme o 10%, od 6. roku věku je vývoj CNS prakticky ukončený a aktinoterapie je spojena s menšími následky.



Stejně jako u dospělých pacientů musíme při ozařování dětí dodržovat toleranční limity při ozáření míchy, oka, čočky, plic, ledvin, srdečního svalu, střev.

K nejtěžším pozdním následkům patří sekundární maligní nádory, které vznikají v odstupu čtyř a více let a nacházejí se vždy v ozářené oblasti. Mohou postihnout kterýkoli orgán, nejčastěji se jedná o karcinomy mammy, štítné žlázy, plic, maligní lymfomy nebo sarkomy u vyléčených pacientů s Hodgkinovou chorobou, o osteo-, fibrosarkomy či maligní fibrosní

histocytohy po předchozí léčbě Ewingova sarkomu, karcinomy GITu a sarkomy po ozáření dutiny břišní.

V posledních 20 letech přispěla dětská radioterapie díky pokroku techniky, a tím možnosti přesnějšího ozáření nádorového objemu s menším zatížením zdravých tkání, spolu s ostatními terapeutickými přístupy ke zlepšení léčebných výsledků dětské onkologie. V budoucnosti se bude úspěšnost léčby hodnotit nejen podle počtu vyléčených, ale i podle kvality jejich života. A tak zůstává před námi ještě hodně úkolů k řešení.

Literatura

E. C. Halperin et al.: Pediatric Radiation Oncology

C. A. Perez, L. W. Brady: Principles and Practice of Radiation Oncology

MÁ IMUNOTERAPIE SVÉ MÍSTO V SOUČASNÉ DĚTSKÉ ONKOLOGII?

HAVE IMMUNOTHERAPY PLACE IN CURRENT PEDIATRIC ONCOLOGY?

TOMÁŠ ECKSCHLAGER

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE, UNIVERSITA KARLOVA, 2.LF A FN V MOTOLE, PRAHA

Souhrn: Imunoterapie, jedna ze základních léčebných modalit, patří k nejstarším léčebným postupům v onkologii. Již v polovině předminulého století byly dělány první pokusy o léčbu maligních nádorů protilátkami a stimulací imunity. V pediatričké onkologii v současné době probíhají klinické studie s některými cytokiny, monoklonálními protilátkami, dendritickými buňkami a genovou imunoterapií. Na klinice dětské onkologie proběhla studie s aplikací kombinace interferonu α a interleukinu-2 po megaterapii s následnou transplantací autologních hematopoetických progenitorových buněk. Tato studie prokázala dobrou toleranci, nebyl však nalezen významný efekt na přežití. Na úrovni kazuistik jsme získali zkušenosti s aplikací interleukinu-2, interferonu a cytostatik u karcinomu ledviny, který je u dětí vzácný, a s použitím rituximabu (terapeutické monoklonální protilátky proti antigenu CD20) u vybraných recidivujících B non-Hodgkinových lymfomů. V současnosti se připravuje randomizovaná studie použití monoklonální protilátky proti GD2 u vysoce rizikového neuroblastomu, ve které bude participovat i Česká republika.

Abstract: Immunotherapy, which is one of the basic therapeutic modalities, belongs to the oldest anticancer therapeutic procedures. First attempts for cure of malignant tumors with antibodies and immunity stimulation were done in nineteenth century. Now are running clinical trials with cytokines, monoclonal antibodies, dendritic cells and gene immunotherapy. We finished study based on interleukin-2 with interferon α administration after high-dosed chemotherapy followed by autologous hematopoietic progenitor cells transplantation. This study demonstrated good tolerance but there was not significant improvement of survival. We have limited experience with combination of interleukin-2, interferon and cytostatic drugs in renal-cell carcinoma, which is rare in childhood, and with rituximab (therapeutic monoclonal antibody against antigen CD20) in selected cases of recurrent B non-Hodgkin lymphomas. Randomised study based on administration of anti GD2 monoclonal antibody in high-risk neuroblastoma is under preparation and Czech republic will take part in this study.

Imunoterapie, jedna ze základních léčebných modalit, patří k nejstarším léčebným postupům v onkologii. Již v polovině předminulého století byly dělány první pokusy o pasivní imunoterapii maligních nádorů. První v odborném časopise publikovaná zpráva o použití séra psů a opic imunizovaných nádory u pacientů s různými solidními nádory je z roku 1895 (citováno v 1). Všechny tyto pokusy o imunoterapii hyperimunními séry a protilátkami skončily neúspěchem a někdy byla progresse nádoru dokonce urychlena jevem zvaným enhancement (1). Současně s tím byla na základě dlouholetých klinických pozorování snaha o využití nespecifické imunoterapie v léčbě zhoubných nádorů. Řada lékařů již od 16. století pozorovala regresu nádorů při současně probíhající infekci. Proto se mnozí lékaři pokoušeli vyléčit maligní nádory naočkováním bakterií nebo bakteriálních vakcín. Nejznámější jsou práce Coleyho, Fehleisena a Brunse, kteří koncem 19. století aplikovali pacientům živé streptokoky kultivované z erysipelu. Později vyvinuli tak zvaný Coleyho toxin- tepelně inaktivovanou vakcínu ze směsi Streptokoků a Serratia marcescens. S touto terapií se podařilo dosáhnout poněkud delší přežívání, ale při zavedení aktinoterapie a později cytostatik tento způsob terapie zcela zapadl. V současné době se s úspěchem používá BCG vakcína v adjuvantní lokální nespecifické aktivní imunoterapii superficiálního karcinomu močového měchýře. BCG vakcína se instiluje do močového měchýře po transuretrální resekcii.

Od prvních uvedených pokusů o imunoterapii nádorů, které nebyly ještě podloženy dostatečnými teoretickými znalostmi, se významně rozšířily naše znalosti o imunitních mechanismech, o imunologii nádorů i o jejich biologii. V oblasti imunoterapie bylo provedeno množství experimentů na zvířatech a proběhla řada klinických studií. V současné době je imunoterapie považována za čtvrtou modalitu protinádorové léčby vedle operace, chemoterapie a aktinoterapie. Použití této léčebné modalit má v současnosti své místo v terapii nádorů dospělých. Kromě již zmíněné aktivní imunoterapie BCG vakcínou se v klinické praxi používají cytokiny a monoklonální protilátky. V některých, byť i velmi omezených indikacích, má své místo i u nádorem

nemocných dětí. Mimoto probíhá v současnosti ve světě několik desítek pediatričké onkologických klinických studií zaměřených na posouzení účinku různých forem imunoterapie.

V současné době se v pediatričké onkologii výzkum imunoterapie ubírá několika směry. Probíhají studie s dendritickými buňkami, které „nabízejí nádorový antigen“ cytotoxickým a pomačským lymfocytům a působí tak jako velmi účinná vakcína. Perspektivní se jeví i genová imunoterapie, kdy jsou do organismu vpravovány buňky s vloženým genem pro některý z cytokinů, nejčastěji interleukin-2. Další možností je aplikace vektoru s tímto genem přímo do nádoru. Výhodou proti systémovému podání má být dlouhodobá lokální produkce nízkých, tedy fyziologických dávek cytokinu. V posledním desetiletí byla také připravena řada terapeutických monoklonálních protilátek z nichž některé mají své uplatnění v pediatričké onkologii.

Na klinice dětské onkologie jsme získali zkušenosti s aplikací kombinace interferonu α a interleukinu-2 po megaterapii s následnou transplantací autologních hematopoetických progenitorových buněk. Při zařazení této terapie se vychází z předpokladu, že stimulované imunitní mechanismy by mohly likvidovat rezidua chemorezistentních buněk, které v organismu zůstávají po megaterapii a které mohou dát vznik relapsu. Takto jsme léčili skupinu čtyřiceti devíti dětí (viz. tabulka 1). Dětské pacienti tolerují imunoterapii bez závažnějších komplikací. Přehled nejčastějších komplikací imunoterapie shrnuje tabulka 2. Nejčastější komplikací byla teplota 3. stupně podle klasifikace CCG ($>40^{\circ}\text{C}$, >24 hodin), která se vyskytla u pěti dětí. Z hematologické toxicity se vyskytovala anémie eventuálně doprovázená trombocytopenií, které si však nikdy nevyžádaly korekci transfuzí. Hepatotoxicitata byla nejčastěji 1. stupně podle CCG (AST/ALT zvýšené o méně než 2,5násobek referenčních hodnot a normální hladiny bilirubinu). U jednoho dítěte se vyskytl asymptomatický perikardiální výpotek, který ustoupil po protizánětlivé terapii kortikoidy a nesteroidními antirevmatiky. Nevyšly se žádné jiné známky syndromu prosakování kapilár.

Účinnost imunoterapie jsme porovnávali s historickou skupinou 49 dětí se stejnými diagnózami, které byly léčeny shodným

Tabulka 1. Soubor dětí léčených imunoterapií.

* 1CR- první kompletní remise, 1 VGPR- první velmi dobrá parciální remise, 1PR- první parciální remise, >1 CR - druhá nebo další kompletní remise, >1 PR nebo VGPR - druhá nebo další velmi dobrá parciální remise nebo parciální remise, PD- progredující nádor

Ewingův sa/ PNET	12
Hodgkinova choroba	11
Neuroblastom	10
Sarkomy měkkých tkání	7
Non-Hodgkinské lymfomy	6
Germinální nádory	3
Věk /roky, průměr(rozmezí)/	12,4 (2- 22,6)
Stav v době megaterapie *	
1CR	13
1VGPR	11
1 PR	12
>1 CR	6
>1PR nebo VGPR	6
PD	1
Chlapci/ Dívky	30/ 19

Tabulka 2. Hodnocení toxicity imunoterapie.

* Nejčastěji způsobená předchozí chemoterapií, ** - hodnoceno pouze 32 respektive 30 dětí, u zbýlých byla terapie předčasně přerušena pro progresi

Typ toxicity/ Stupeň CCG	0	I	II	III	IV	Σ I-IV
Hematotoxicita	0	7	20	15	7	49
Hepatotoxicita	36	12	1	0	0	13
Nefrotoxicita *	32**	0	0	0	0	0
Pneumotoxicita *	30**	0	0	0	0	0
Kardiotoxicita	44	5	0	0	0	5
Teploty	0	36	8	5	0	49

Tabulka 3. Stav po ukončení chemoterapie.

CR- kompletní remise, VGPR- velmi dobrá parciální remise, PD- progresivní remise, DD- zemřel na nádor

	Imunoterapie	Kontrolní skupina
CR	28	27
VGPR	1	0
PD	1	3
DD	19	19

postupem bez následné imunoterapie. Srovnání stavu po terapii shrnuje tabulka 3. Neprokázali jsme žádné statisticky významné rozdíly. Na hranici významnosti ($p < 0,082$) bylo delší přežívání dětí v parciální remisi. Prokázali jsme delší trvání kompletní remise (EFS) u dětí, kde jsme imunoterapii zahájili do devíti týdnů po transplantaci ve srovnání se skupinou, u které jsme ji mohli zahájit až později. Z laboratorních parametrů jsme zaznamenali zvýšení počtu lymfocytů a známky aktivace T-lymfocytů i NK buněk (3).

Lze tedy uzavřít, že imunoterapie interferonem α a interleukin-

nem-2 je dětmi dobře tolerovaná po předchozí intenzivní terapii. Účinnost této imunoterapie není zcela průkazná, ale zdá se, že v určitých indikacích může přispět ke zlepšení prognózy.

Na úrovni kasuistik je použití kombinované chemo a imunoterapie u dětí s karcinomem ledviny nebo s melanomem, protože tyto nádory se vyskytují u dětí poměrně vzácně (4, 5, 6). Použití této terapie u karcinomu ledviny se zdá oprávněné i jako adjuvantní léčba, protože u prepubertálních dětí má tento nádor poněkud méně agresivní chování (4, 6). Na klinice dětské onkologie jsme za posledních pět let přijali čtyři nové pacienty s karcinomem ledviny. Dvě děti s generalizovaným onemocněním zemřely, u chlapce s metastázami do jater, plic, skeletu a nádorovým tromben dolní duté žíly vyplňujícím i pravou síň jsme se omezili pouze na symptomatickou terapii. U druhé dívky s metastázou do ovaria a implantačními metastázami se podařilo navodit rok trvající remisi. U dvou dětí, kde jsme použili imunoterapii v adjuvantní léčbě, trvá kompletní remise. Důvodem použití u jednoho pacienta bylo postižení lymfatických uzlin a u druhého chlapce punkce nádoru ledviny, kterou provedli na jiném pracovišti.

Objev přípravy monoklonálních protilátek umožnil návrat k pasivní imunoterapii zhoubných nádorů. Monoklonální protilátky ničí cílové buňky vazbou a aktivací komplementu. Uplatňuje se také na protilátce závislá cytotoxicita, kdy se na nádorovou buňku s navázanou protilátkou naváží cytotoxické T lymfocyty, NK buňky a makrofágy pomocí Fc- γ -receptoru a likvidují ji. Při použití vhodných monoklonálních protilátek lze zničit nádorové buňky a za příznivých okolností pacienta dokonce zcela vyléčit. V současnosti se v širší klinické praxi používají dvě monoklonální protilátky- rituximab (proti antigenu CD20) používaná k terapii B non-Hodgkinských lymfomů a trastuzumab (proti genovému produktu HER-2/neu) používaná k léčbě karcinomu prsu. Na klinice dětské onkologie jsme zatím použili rituximab. Tato rekombinantní lidská a myší chimerická protilátka je vhodná k léčbě recidivujících a chemorezistentních B non-Hodgkinských lymfomů, které exprimují antigen CD20. U dívky s opakovaně recidivujícím lymfomem B řady s histologicky prokázaným reziduem se nám podařilo podáváním rituximabu navodit dlouhodobou remisi, která dosud trvá.

V současné době se v rámci mezinárodního léčebného protokolu pro vysoce rizikový neuroblastom, na kterém participuje i naše pracoviště, plánuje zařazení monoklonální protilátky proti GD2 formou randomizované studie. Do použití této protilátky v době kompletní remise navozené komplexní terapií se vkládají naděje. Dosud je totiž přes veškerý pokrok v dětské onkologii prognóza vysoce rizikového neuroblastomu velmi špatná. Dlouhodobé přežití, přes velmi intenzivní terapii včetně megaterapie s následnou autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk, nepřesahuje 25 %.

Z uvedeného stručného přehledu zkušeností kliniky dětské onkologii vyplývá, že imunoterapii rozhodně nelze řadit mezi základní léčebnou metodu u dětí nemocných zhoubnými nádory. Na druhé straně jsou určité indikace, kde lze imunoterapii s úspěchem použít k paliativní a někdy dokonce ke kurativní terapii. Hlavním důvodem zklamání z imunoterapie jsou asi nepřiměřené naděje, které v ní byly vkládány. Již ze známého, mnoha experimenty ověřeného faktu, že k likvidaci jedné terčovité buňky (v našem případě nádorové) je potřeba nejméně dvaceti, ale spíše padesáti efektorových buněk, vyplývá, že imunoterapie může uspět v léčbě malého rezidua, ale ne rozsáhlého nádoru.

Práce vznikla za finanční podpory MŠMT výzkumné záměry č. 11130005

Literatura

- De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.: Biologic therapy of cancer. J. B. Lippincot Co, Philadelphia, 1991
- Vlk V., Eckschlagler T., Kavan P., Kabičková E., Koutecký J., Sobota V., Bubeník J., Pospíšilová D.: Clinical ineffectiveness of IL-2 and/or IFN α administration after autologous PBSC transplantation in pediatric onco-logic patients. Ped. Hematol. Oncol., 17:31-44, 2000
- Vlk V., Eckschlagler T., Kavan P., Bubeník J., Sobota V.: imunologické sledování lymfocytů u dětí s karcinomem ledviny. Klinická onkologie, 11, Zvláštní číslo 1998, 29-33 (1998)
- Pizzo PA a Poplack DG: Principles and practice of pediatric oncology. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
- Eckschlagler T., Kodet R.: Renal-cell carcinoma in children- a single institutions experience. Med Pediatr Oncol., 23: 36- 39, 1994
- Bader J. L.: Childhood malignant melanoma. Incidence and etiology. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 7: 341, 1985
- Booth C. M.: Renal parenchymal carcinoma in children. Brit. J. Surg., 73:313, 1986

PROFESOR JOSEF KOUTECKÝ - ZAKLADATEL OBORU DĚTSKÉ ONKOLOGIE V ČESKÉ REPUBLICE

PROFESSOR JOSEF KOUTECKÝ – FOUNDER OF THE BRANCH OF PAEDIATRIC ONCOLOGY IN CZECH REPUBLIC

VRATISLAV ŠMELHAUS,

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE A FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE



Souhrn: Profesor MUDr. Josef Koutecký se od samého počátku své odborné praxe věnoval problematice dětské onkologie a stal se zakladatelem zcela nového oboru, který dosud v naší republice neexistoval. Nesmírným osobním úsilím a odborným nadšením se mu od přelomu 60. a 70. let 20. století dařilo postupně obor dětské onkologie institucionalizovat. V roce 1971 se stal ordinářem a roku 1974 vedoucím stanice dětské onkologie. V roce 1978 byl jmenován primářem samostatného oddělení dětské onkologie FN v Motole. Toto oddělení bylo v roce 1983 ustanoveno klinikou dětské onkologie a profesor Koutecký se stal jejím přednostou, kterým je doposud. Komplexní péči o nemocné děti a dospívající se zhoubnými nádory rozvinul na světovou úroveň. Je autorem vůbec první monografie a učebnice onkologie v ČR. Stal se prvním profesorem jmenovaným pro obor onkologie v ČR. Je autorem řady dalších monografií a mnoha set odborných publikací a přednášek. Je členem řady českých, zahraničních a mezinárodních odborných společností. Obdržel za svou práci v oboru řadu domácích i zahraničních ocenění. Byl prorektorem Univerzity Karlovy a nyní je opakovaně děkanem 2. lékařské fakulty UK v Praze.

Summary: Professor Josef Koutecký MD concerned himself about paediatric oncology from the very beginning of his professional practice. He became the founder of completely new branch of medicine, which had never existed in our country. He takes pains to achieve the paediatric oncology to become an institution by turn the years 60. and 70. of the 20th century. In the 1971 Josef Koutecký gained position of consultant and in 1974 became the head physician of ward of paediatric oncology. He was established the head of independent Department of paediatric oncology in Teaching Hospital in Motol in the 1978. In the 1983 the Clinic of paediatric oncology was established and professor Koutecký became its chief. He developed the complex care about children and adolescents with malignant cancers on the level of worldwide reputation. He is the author of the first monograph and textbook of oncology and the first professor established for the branch of oncology in former Czechoslovakia. We could named plenty of his other monographs, hundreds of professional publications and lectures. He is the member of many Czech and international medical associations. He was awarded a lot of prizes for his work in Czech Republic and abroad. He was the Prorector of Charles University. Now, Josef Koutecký is the Dean of the 2nd Medical Faculty of Charles University in Prague repeatedly.

Vznik oboru dětské onkologie si ve druhé polovině 20. století vyžádala okolnost, že se ve vyspělých zemích staly zhoubné nádory druhou nejčastější příčinou úmrtí dětí a mladistvých. Samostatnost oboru byla opodstatněná i tím, že nádory dětí a zhusta i dospívajících se značně liší od nádorových onemocnění dospělých.

Zakladatelem samostatného oboru dětské onkologie se stal u nás profesor Josef Koutecký, lékař, který od samého počátku své odborné praxe začal jako mladý chirurg na klinice dětské chirurgie tyto okolnosti velmi dobře vnímat a chápat. Přestože onkologie nebyla v té době zdaleka v popředí zájmu ostatních lékařů (léčba pacientů s nádory končila většinou neúspěchem) začal se profesor Koutecký s velkým úsilím i nadšením onkologickou problematikou zabývat. Soustavným studiem a na podkladě vlastních zkušeností i těch, které získal při relativně krátkém studijním pobytu v zahraničí (v době uvolnění na konci 60. let), pochopil možnost vysoké vyléčitelnosti onkologicky nemocných dětí a to zejména při dodrže-

ní principu centralizované komplexní péče na specializovaném pracovišti dětské onkologie erudovanými odborníky. Postupně tak vybojoval místo na slunci novému oboru a stal se nadějí pro mnoho malých pacientů, kterým nemohla být věnována náležitá péče při léčbě jejich onemocnění pouze chirurgickou cestou. V průběhu let se mu podařilo obor postupně institucionalizovat a ve spolupráci s řadou interních i externích spolupracovníků dosáhl pak na klinice dětské onkologie v Praze úroveň, která je srovnatelná s úrovní předních světových pracovišť. Dokládá to skutečnost, že oproti pouhým 3 % vyléčených dětí v roce 1964 se jich v současném období vyléčí více než 70 %.

Pan profesor Koutecký se narodil 31. 8. 1930 v Praze. Zde také absolvoval Akademické gymnázium (1949) a studia na lékařské fakultě UK (fakultě dětského lékařství, nyníjší 2. lékařské fakultě) (1949-1955). Promoval s vyznamenáním. Zajímala ho patologie (prof. Šíkl) a dětská chirurgie (prof. Kafka). Promoval v r. 1955. Po dvou letech působení v Novém Bydžově

a Janských Lázních byl přijat na dětskou chirurgii prof. Kafky. S problematikou dětské onkologie se začal setkávat od roku 1957, kdy na klinice dětské chirurgie nastoupil. Systematicky se dětskou onkologií začal zabývat od roku 1964. Zpočátku měl pro svou práci přiděleno pouze několik postelí. V roce 1971 byl jmenován ordinářem pro dětskou onkologii a v roce 1974 vedoucím stanice dětské onkologie v rámci kliniky dětské chirurgie až po samostatné oddělení (v roce 1978) a konečně kliniku dětské onkologie v r. 1983, jejímž přednostou je doposud.

V roce 1978 vydal se spolupracovníky knihu *Nádory dětského věku*, která je první monografií onkologie u nás. Jeho další odborná, výzkumná i pedagogická činnost je rozsáhlá. Oddělení a později klinika se v průběhu 80. let rozrůstá jak do počtu lůžek, tak do počtu personálu. V oboru se postupně začali školit další lékaři. Škola dětské onkologie profesora Kouteckého vždy zdůrazňovala neodkladnost, komplexnost a interdisciplinarní péče o nemocné, včetně péče o pacienty nevléčitelné. V mezinárodním měřítku zviditelnil kliniku dětské onkologie profesor Koutecký jako prezident XXI. Světového kongresu dětské onkologie v roce 1989 v Praze. Od té doby se datuje řada mezinárodních spoluprací v rámci mezinárodních léčebných protokolů a studií. V období po roce 1989 inicioval na klinice rozvoj laboratoří.

Zasadil se o výstavbu nového pavilonu pro radioterapii a laboratoře kliniky.

Profesor Koutecký získal hodnost kandidáta a doktora lékařských věd. V únoru 1987 byl jmenován vůbec prvním profesorem pro obor onkologie.

V roce 1990 byl zvolen a jmenován děkanem 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a tuto akademickou funkci zastává znovu již páté funkční období od roku 2000. V období 1997 až 2000 byl prorektorem UK pro vnější vztahy. Byl hlavním organizátorem oslav 650 let založení UK.

Za svou rozsáhlou odbornou i společenskou činnost získal profesor Koutecký četná významná domácí i zahraniční ocenění, včetně medaile J. E. Purkyně, zlaté medaile 2. LF UK a zlaté medaile UK. Mezi oceněními nejceněnějšími je také prezidentem republiky udělené prestižní státní vyznamenání „Medaile za zásluhy“, kterou získal jako vůbec první český lékař po roce 1989.

Profesor Koutecký je členem, čestným členem a členem klinických výborů odborných společností v ČR (České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České onkologické společnosti, Čs. pediatrické společnosti, Společnosti klinické medicíny) i v zahraničí (International Society of Pediatrics Oncology, American Society of Pediatrics Hematology/Oncology, Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, New York Academy Association for the Sciences, American Society for Advancement of the Science). Je rovněž členem Rady Národního divadla, správní rady Akademie výtvarných umění a členem nadace Sdružení českých grafiků Hollar. Je zakládajícím členem Učené společnosti ČR, a v letech 1998–2002 byl jejím předsedou. Nyní vykonává funkci místopředsedy.

Uveřejnil téměř 300 publikací, z toho sedm monografií, dvě učebnice a dvoje skripta. Přednesl téměř 700 sdělení. K jeho publikační aktivitě nutno přičíst četné populární publikace, včetně knížky pohádek pro děti.

Pan profesor věnoval většinu své energie medicíně a onkologii, ale přesto nikdy nezapomněl těšit se z věci jako je umění – převážně malířství a hudba. Hudbě se stále věnuje i aktivně, pořádá pravidelné koncerty v Karolinu, hraje na klavír a jak sám říká, hudba je pro něho drogou.

Jím pořádané koncerty jsou také provázeny vlastními úvahami nad různými stránkami života a úvahami o člověku. Z nich je zřejmá velká vnímavost k lidské radosti i utrpení a víra ve vyšší principy mravní.