

OBSAH

Předmluva	15
Úvod	17
ČÁST OBECNÁ (P. Klener)	
1. Postavení chemoterapie v komplexní léčbě nádorů.	21
2. Experimentální výzkum cytostatik.	23
3. Klinické zkoušení cytostatik	26
3.1. První etapa klinického zkoušení	26
3.2. Druhá etapa klinického zkoušení.	26
3.3. Třetí etapa klinického zkoušení	27
3.3.1. Metody kontrolovaného klinického pokusu	28
3.3.2. Metody náhodného výběru	29
3.3.3. Statistické metody	30
3.3.4. Protokol klinické studie	30
3.4. Čtvrtá etapa klinického zkoušení.	32
4. Aplicační cesty protinádorových chemoterapeutik	34
4.1. Systémová aplikace	34
4.2. Regionální způsoby	35
4.3. Lokální aplikace	36
5. Farmakokinetika cytostatik.	37
5.1. Resorpce	38
5.2. Distribuce	39
5.3. Biotransformace	40
5.4. Vylučování	41
6. Mechanismus účinku cytostatik	42
6.1. Mechanismus účinku „klasických“ cytostatik	42
6.1.1. Alkylace	42
6.1.2. Antimetaboličský účinek	44
6.1.3. Vazba na DNA a poškození její funkce.	47
6.1.4. Inhibice syntézy proteinů	48
6.1.5. Inhibice mitosy	48
6.1.6. Selektivní nutriční deficit pro nádorové buňky	48
6.1.7. Kombinované účinky	49
6.2. Mechanismus protinádorového účinku hormonů (J. Marek)	49

6.2.1.	Mechanismus účinku hormonů za fyziologických okolností	50
6.2.2.	Účinek hormonů na buňky nádorové tkáně	50
6.3.	Mechanismus účinku některých perspektivních látek (<i>P. Klener</i>)	53
6.3.1.	Inhibice reverzní transkriptasy	53
6.3.2.	Interferon	55
6.3.3.	Indukce interferonu	55
6.3.4.	Chemická imunostimulace	57
6.3.5.	Heparin, polyanionty a polykationty	59
6.3.6.	Chalony	61
7.	Kinetika nádorového růstu a její ovlivnění chemoterapií	63
7.1.	Základní cytokinetické pochody a možnosti jejich sledování	63
7.1.1.	Buněčný cyklus	63
7.1.2.	Buněčné populace	65
7.1.3.	Nádorový růst	68
7.1.4.	Některé metodické přístupy ke sledování buněčné kinetiky	71
7.2.	Buněčná kinetika a chemoterapie	71
7.2.1.	Rozdělení cytostatik podle způsobu zásahu do buněčného cyklu	72
7.2.2.	Možnosti manipulace buněčnými cykly k posílení účinnosti chemoterapie	74
7.2.3.	Kvantitativní změny buněčných populací při chemoterapii a zásady léčebné strategie	77
8.	Faktory ovlivňující účinnost chemoterapie	81
8.1.	Rozsah nádoru	81
8.2.	Dávkování	81
8.2.1.	Velikost dávky	82
8.2.2.	Způsob podání a rozvrh dávek	83
8.2.3.	Okolnosti vyžadující modifikaci dávek	84
8.3.	Resistence	85
8.3.1.	Mechanismus vzniku resistance	87
8.3.2.	Možnosti prevence resistance	87
9.	Možnosti předběžného posouzení účinnosti chemoterapie	89
9.1.	Metody in vitro	89
9.1.1.	Metody k určení hormonálních receptorů (<i>J. Marek</i>)	91
9.2.	Metody in vivo (<i>P. Klener</i>)	91
10.	Protinádorová chemoterapie v klinické praxi	93
10.1.	Kombinovaná chemoterapie	93
10.1.1.	Teoretické principy kombinované léčby	94
10.1.2.	Synergismus, antagonismus a jiné účinky vzájemného působení cytostatik podaných v kombinaci	96

10.1.3.	Kombinovaná chemoterapie v praxi — všeobecné zásady	97
10.2.	Jednoléková chemoterapie	100
10.2.1.	Nádory léčitelné monoterapií	100
10.2.2.	Paliativní monoterapie	101
10.3.	Adjuvantní chemoterapie	101
11.	Nežádoucí účinky cytostatik	104
11.1.	Toxicita	104
11.1.1.	Poškození krevetvorby	104
11.1.2.	Toxické projevy na sliznicích a kůži	105
11.1.3.	Postižení trávicího ústrojí, jater a pankreatu	106
11.1.4.	Poškození kardiovaskulárního ústrojí a plic	106
11.1.5.	Nervový a endokrinní systém	107
11.1.6.	Urogenitální systém	107
11.1.7.	Cytostatická léčba a těhotenství	107
11.2.	Kancerogenní účinky	108
11.3.	Teratogenní účinky	109
11.4.	Imunosupresivní účinky	109
11.5.	Nežádoucí interakce cytostatik s jinými léčivy	110
12.	Hodnocení rozsahu onemocnění	111
12.1.	Klasifikační systém TNM	111
12.2.	Hodnocení rozsahu onemocnění u Hodgkinovy choroby	112
13.	Posuzování léčebné odpovědi	114
14.	Jiné léčebné metody a jejich vztah k chemoterapii	118
14.1.	Chirurgická léčba	118
14.1.1.	Kombinace chirurgické léčby a chemoterapie	119
14.2.	Léčba zářením	119
14.2.1.	Teoretické předpoklady účinnosti kombinace záření—chemoterapie	120
14.2.2.	Kombinace záření a chemoterapie v praxi	121
14.3.	Imunoterapie	122
14.3.1.	Imunologický dozor a příčiny jeho selhání	123
14.3.2.	Různé metody imunoterapie	125
14.3.3.	Kombinace imunoterapie a chemoterapie	127
14.4.	Další metody	129
14.4.1.	Hypertermie	129
14.4.2.	Ultrazvuk	129
15.	Doplňková a podpůrná léčba	131
15.1.	Infekční komplikace	131
15.1.1.	Příčiny častého výskytu infekce u zhoubných chorob	131
15.1.2.	Léčba infekčních komplikací	133
15.1.3.	Prevence infekčních komplikací	134
15.2.	Trávicí poruchy	138

15.2.1.	Příčiny trávicích poruch	138
15.2.2.	Léčba a prevence poruch trávicího traktu	138
15.3.	Metabolické poruchy a nádorová kachexie	139
15.3.1.	Příčiny metabolických změn a nutričního deficitu	139
15.3.2.	Léčebné možnosti	139
15.4.	Poruchy hemostatické rovnováhy	140
15.4.1.	Příčiny krvácivých poruch	140
15.4.2.	Léčba krvácivých komplikací	141
15.5.	Anémie	142
15.5.1.	Příčiny vzniku anémie u maligních onemocnění	142
15.5.2.	Léčba anémie	142
15.6.	Poruchy elektrolytového a vodního hospodářství	143
15.7.	Hormonální poruchy	143
15.7.1.	Příčiny hormonálních poruch u zhoubných nádorů	143
15.7.2.	Možnosti léčby	144
16.	Některé psychologické problémy u nemocných se zhoubnými nádory	145
17.	Ekonomické aspekty protinádorové chemoterapie a zásady preskripce cytostatik	148
18.	Ambulantní chemoterapie a některé posudkové problémy	153
19.	Organisace a řízení protinádorové chemoterapie ve výzkumu a v praxi	156

ČÁST SPECIÁLNÍ (P. Klener)

1.	Synthetická cytostatika	161
1.1.	Alkylační činidla (alkylderiváty, alkylaminy)	161
1.1.1.	Deriváty dusíkatého yperitu (β -chlorethylaminy)	161
1.1.2.	Ethyleniminy	168
1.1.3.	Estery kyseliny sulfonových	171
1.1.4.	Deriváty manitolu	172
1.2.	Antimetaboly	176
1.2.1.	Analoga kyseliny listové (antifolika)	177
1.2.2.	Antagonisté purinů	179
1.2.3.	Antagonisté pyrimidinů a jejich nukleosidy	184
1.3.	Jiné syntetické látky	191
1.3.1.	Deriváty piperazinu	191
1.3.2.	Deriváty hydrazinu	194
1.3.3.	Deriváty močoviny	195
1.3.4.	Deriváty nitrosomočoviny	196
1.3.5.	Deriváty imidazolkarboxamidu	200
1.3.6.	Deriváty kyseliny β -bromakrylové	202
1.3.7.	Deriváty bis-guanylhydrazonu	203
1.3.8.	Deriváty platiny	204
1.3.9.	Další syntetické látky	206
2.	Cytostatika přirozeného původu	208

2.1. Alkaloidy	208
2.1.1. Alkaloidy z ocúnu (<i>Colchicum autumnale</i>)	208
2.1.2. Alkaloidy z dřítšálu (<i>Podophyllum emodii</i> , <i>Podophyllum peltatum</i>)	209
2.1.3. Alkaloidy z barvínku (<i>Vinca rosea</i>)	212
2.1.4. Jiné alkaloidy	215
2.2. Protinádorová antibiotika	216
2.2.1. Antibiotika polypeptidové povahy	216
2.2.2. Antracyklinová antibiotika	218
2.2.3. Chromomycinová antibiotika	221
2.2.4. Mitomyciny a porfiromycin	224
2.2.5. Jiná antibiotika	225
2.3. Enzymy	227
2.4. Hormony (<i>J. Marek</i>)	229
2.4.1. Androgeny	229
2.4.2. Estrogeny	231
2.4.3. Gestageny	234
2.4.4. Antiandrogeny	235
2.4.5. Antiestrogeny	236
2.4.6. Kortikoidy	237
2.4.7. Blokátory steroidní synthesy	239
2.4.8. Kombinované přípravky s chemoterapeutickým a hormonálním účinkem	239
2.4.9. Jiné přípravky	241
2.5. Vitamíny v protinádorové terapii (<i>P. Klener</i>)	242

ČÁST KLINICKÁ

1. Blastické leukémie (<i>P. Klener</i>)	245
1.1. Klasifikace blastických leukémií a její význam pro terapii	247
1.2. Zásady léčebné strategie	248
1.3. Chemoterapie akutní lymfoblastické leukémie (ALL)	249
1.4. Chemoterapie akutní myeloblastické leukémie (AML)	252
1.5. Odlišné léčebné postupy u blastických leukémií	255
2. Myeloproliferativní choroby	257
3. Primární polycytémie	259
3.1. Zásady léčebné strategie	259
3.2. Chemoterapie	260
3.3. Léčba terminálních stadií polycytémie	261
4. Chronická myelosa	262
4.1. Zásady léčebné strategie	264
4.2. Terapie chronické fáze CML	264
4.3. Prevence blastického zvratu	266
4.4. Léčba blastického zvratu	267

5. Chronická lymfadenosa	269
5.1. Zásady léčebné strategie	270
5.2. Chemoterapie	271
6. Maligní lymfomy	273
6.1. Zásady léčebné strategie	277
6.2. Léčba Hodgkinovy choroby	279
6.2.1. Radioterapie	279
6.2.2. Chemoterapie	281
6.3. Léčba ne-Hodgkinových lymfomů	285
6.3.1. Radioterapie	285
6.3.2. Chemoterapie	285
6.4. Burkittův nádor a jeho terapie	286
6.5. Mycosis fungoides	287
6.5.1. Zásady léčebné strategie	287
6.5.2. Chemoterapie	287
6.6. Histiocytosa X	288
6.7. Jiná lymfoproliferativní onemocnění	288
7. Imunocytozy	289
7.1. Plasmocytom	289
7.1.1. Zásady léčebné strategie	292
7.1.2. Chemoterapie	293
7.2. Makroglobulinémie	294
7.2.1. Terapie makroglobulinémie	294
8. Nádory centrálního nervového systému (CNS) (P. Klener, J. Jakoubková)	296
8.1. Zásady léčebné strategie	297
8.2. Chemoterapie	297
8.3. Terapie mozkových metastas	299
9. Nádory ORL oblastí	300
9.1. Zásady léčebné strategie	300
9.2. Chemoterapie	301
10. Zhoubné nádory plic a pleury	304
10.1. Bronchogenní karcinom	304
10.1.1. Zásady léčebné strategie	305
10.1.2. Chemoterapie	305
10.2. Druhotné nádory plic	309
10.3. Nádory pleury	309
11. Nádory trávicího ústrojí	310
11.1. Karcinom jícnu	310
11.1.1. Zásady léčebné strategie	310
11.1.2. Chemoterapie	311
11.2. Karcinom žaludku	311
11.2.1. Zásady léčebné strategie	311

11.2.2.	Chemoterapie	311
11.3.	Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku	313
11.3.1.	Zásady léčebné strategie	314
11.3.2.	Chemoterapie	314
11.4.	Zhoubné nádory jater	316
11.4.1.	Zásady léčebné strategie	316
11.4.2.	Chemoterapie	316
11.5.	Zhoubné nádory slinivky břišní	316
11.5.1.	Zásady léčebné strategie	317
11.5.2.	Chemoterapie	317
11.6.	Nádory s méně častým výskytem	317
12.	Nádory močového ústrojí	319
12.1.	Grawitzův nádor	319
12.1.1.	Zásady léčebné strategie	319
12.1.2.	Chemoterapie	320
12.1.3.	Hormonální léčba	320
12.2.	Jiné nádory ledvin	321
12.3.	Nádory pánvičky a močovodu	321
12.4.	Nádory močového měchýře	321
12.4.1.	Zásady léčebné strategie	322
12.4.2.	Chemoterapie	323
13.	Nádory mužských pohlavních orgánů	324
13.1.	Testikulární nádory	324
13.1.1.	Zásady léčebné strategie	325
13.1.2.	Chemoterapie	326
13.2.	Karcinom prostaty	328
13.2.1.	Zásady léčebné strategie	330
13.2.2.	Hormonální léčba	331
13.2.3.	Chemoterapie	332
13.3.	Karcinom penisu	333
14.	Zhoubné nádory ženských pohlavních orgánů	334
14.1.	Karcinomy vaječníku	334
14.1.1.	Zásady léčebné strategie	334
14.1.2.	Chemoterapie	336
14.2.	Zhoubné nádory děložního těla	338
14.2.1.	Zásady léčebné strategie	338
14.2.2.	Hormonální léčba	338
14.2.3.	Chemoterapie	339
14.3.	Karcinom děložního čípku	339
14.3.1.	Zásady léčebné strategie	339
14.3.2.	Chemoterapie	341
14.4.	Karcinom vulvy	342

15. Zhoubné nádory prsu	343
15.1. Karcinom prsu u žen	343
15.1.1. Zásady léčebné strategie	345
15.1.2. Chemoterapie	348
15.1.3. Hormonální léčba	351
15.2. Karcinom prsu u mužů	354
15.2.1. Zásady léčebné strategie	354
15.2.2. Chemoterapie	355
16. Nádorové onemocnění trofoblastu	356
16.1. Zásady léčebné strategie	357
16.2. Chemoterapie	357
17. Nádory žláz s vnitřní sekrecí	359
17.1. Karcinom štítné žlázy	359
17.1.1. Zásady léčebné strategie	360
17.1.2. Chemoterapie	360
17.1.3. Hormonální léčba	360
17.2. Karcinom kůry nadledvin.	361
17.2.1. Terapie	361
17.3. Apudomy	361
17.3.1. Karcinoidy	361
17.3.2. Nesidiomy	362
18. Zhoubné nádory kůže	364
18.1. Zásady léčebné strategie	364
18.2. Chemoterapie	365
19. Maligní melanom	366
19.1. Zásady léčebné strategie	367
19.2. Chemoterapie	368
19.3. Imunoterapie	368
20. Sarkomy	370
20.1. Sarkomy měkkých tkání	370
20.1.1. Zásady léčebné strategie	370
20.1.2. Chemoterapie	371
20.2. Osteogenní sarkom	371
20.2.1. Zásady léčebné strategie	373
20.2.2. Chemoterapie	373
20.3. Ewingův sarkom	374
20.3.1. Zásady léčebné strategie	374
20.3.2. Chemoterapie	374
21. Nádorová onemocnění dětského věku	376
21.1. Leukémie a lymfomy	376
21.1.1. Akutní leukémie	377
21.1.2. Chronická myelosa	377
21.1.3. Maligní lymfomy	377

21.2.	Wilmsův nádor	378
21.2.1.	Zásady léčebné strategie	379
21.2.2.	Chemoterapie	379
21.3.	Neuroblastom	380
21.3.1.	Zásady léčebné strategie	380
21.3.2.	Chemoterapie	382
21.4.	Retinoblastom	382
21.4.1.	Zásady léčebné strategie	382
21.4.2.	Chemoterapie	383
21.5.	Embryonální rhabdomyosarkom	383
21.5.1.	Zásady léčebné strategie	383
21.5.2.	Chemoterapie	383
22.	Diseminovaný nádor s neznámým prvotním ložiskem	384
22.1.	Zásady léčebné strategie	384
22.2.	Chemoterapie	384
	Závěr	386
	Literatura	387
	Rejstřík	403

Pracovní skupina ustanovená podstatně Informačním ústavem v Bratislavě v rámci pokročilých je také vědoma značné neúplnosti. Právě v tomto ústavu literatury chybělo dosud práce, která by poskytla informace o možnosti poskytnout, poskytl jsem se o předložení monografií souhrnně zpracovanou vědomou literaturu poznatky a hlavní zásady léčebného postupu cytotatické.

Monografie jsou uspořádány do tří částí. První část obsahuje obecní informace, které jsou uspořádány předložené pro správné pochopení léčebných zásad v praxi. Druhá část je věnována farmakologii cytostatik včetně nových vývojových přípravků. Poslední část obsahuje praktické návody k použití chemoterapie u jednotlivých onemocnění. Právě chemoterapie není jedinou léčebnou metodou a často se uplatňuje jako součást souboru jiných léčebných opatření, uvádějí se v každé kapitole hlavní části základní údaje. Zásady léčebné strategie, který má významní vliv chemoterapie v komplexní léčbě jednotlivých nádorových onemocnění. V těchto částech jsou velmi podrobně uvedeny podstatné údaje. V každé kapitole uvádíme pouze několik základních citátů, které přivádějí zájemce k další literatuře zdrojů.

Zbývá ještě poděkovat všem, kteří nám umožnili uplatnění usnadnění realizaci tohoto díla. Především děkujeme všem spolupracovníkům, doc. dr. J. Štefáňkom, CSc., a dr. Z. Michlové, CSc., za poskytnutí všech potřebných informací a za poskytnutí i britické poznámky. Zvláštní děk patří jistě prim. dr. V. Černému z Onkologického ústavu v Bratislavě, který přičel celý rukopis a jehož připomínky a rady byly velmi podrobně proložené pro lepší porozumění. Prof. dr. Dornier, DrSc., a prof. dr. Kormanický, DrSc., posoudili stát vědomou léčbu neuroblastom, prim. dr. Konečný, CSc., doplnil kapitola o chemoterapii nádorů dětského věku, a dr. Čížek, CSc., z Ústavu organické chemie