

nekrózy stěny břišní. Hluboké nežádoucí účinky souvisely s poškozením orgánů dutiny břišní nevhodnou distribucí radiofarmaka, kdy aktivita vypočtená na celou stěnu břišní působí v jednom místě a zdaleka překračuje toleranční dávku tkání. Byly popsány nekrózy stěny kliček, sterkorální peritonitidy, adhezní procesy vedoucí k obstrukčnímu ileu. Konsekutivní operace řešící tyto akutní komplikace pak měly rovněž špatné výsledky na vrub poruše hojení v ozářeném terénu.

Ve sdělení, z něhož pocházejí výše uvedené poznatky, se konstatuje, že za dobu od r. 1956 do 1979 bylo radiumzlato podáno u 395 pacientek, které ale byly zároveň léčeny operačně a cytostatiky. 5leté přežití v této skupině pacientek (klinické stadium I a II) dosahovalo 40 % (3). Ve stejné indikaci jako radiumzlato byl používán i izotop fosforu ^{32}P (6). Rozvoj a úspěchy systémové léčby vedly k opuštění instilace radioizotopů intraperitoneálně.

Chemoterapie

Historie podávání chemoterapie u karcinomu ovaria začíná v 50. letech a velmi hrubě ji můžeme rozdělit na období před objevem účinku platinových derivátů a období s využitím platiny.

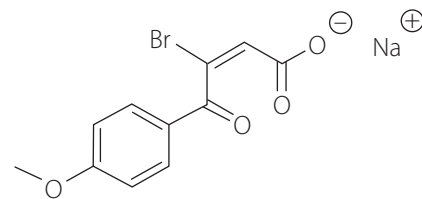
První dokumentovaná podání systémové protinádorové léčby jsou z 50. let: použití alkylačních činidel s 50% účinností – odpovědí a docílení 20% remisí. Udává se, že tato léčba prodloužila dobu do úmrtí, bez zjevného vlivu na 5leté přežití. Konkrétní záznam citujeme z roku 1958 – monochemoterapie, cyklofosfamid (CFA) se podával buď v denních nízkých dávkách, nebo v týdenních středních dávkách (prof. Emil Šlot ve sborníku přednášek z r. 1979) (3), nebo ve 14denních intervalech (600–800 mg), které se postupně prodloužily na 3 týdenní intervaly po dobu 1 roku. Dále byly oblíbené chorambucil a melfalan. Od 70. let se užívala polychemoterapie, především kombinace těchto léčiv: cyklofosfamid CFA, fluorouracil FU, vincristin VCR, aktinomycin D ActD, adriamycin ADM. Ve sdělení předneseném v květnu 1979 na Brněnských onkologických dnech prof. Šlot (I. porodnicko-gynekologická klinika tehdejší Univerzity J. E. Purkyně, dnešní Masarykovy univerzity) kriticky postulují, že ve svém souboru 165 pacientek léčených monoterapií CFA a v souboru 113 pacientek

léčených polychemoterapií (většinou FU, ADM, VCR) neshledal žádné zlepšení terapeutických výsledků, ani nedošel ke statisticky významnému navýšení počtu a délky remisí. Na pracovišti VÚKEO se u pokročilých stadií podávala polychemoterapie MAFC (metotrexát, aktinomycinD, fluorouracil, cyklofosfamid). Deklarované zlepšení 3letého přežití ve skupině pokročilých karcinomů ovaria (klinické stadium III a IV) bylo vyhodnoceno o 19%, 5leté přežití o 7,2%.

Tato kapitola je ale především věnována preparátu **Cytembena**, který je zapomenutý, v přehledových učebnicích zmiňovaný pouze lakonicky. V našich dostupných brněnských materiálech jsme zmínky o jeho podávání ve VÚKEO nebo na gynekologických pracovištích FN Brno a ÚJEP (Univerzita Jana Evangelisty Purkyně, dnešní Masarykova univerzita) Brno nenašli. Cytembena patří do skupiny derivátů kyseliny beta-bromakrylové. Tyto deriváty byly syntetizovány v Československu ve Výzkumném ústavu farmacie a biochemie (VÚFB), který se od svého založení v r. 1951 zaměřoval na syntézu tuzemských farmaceutických preparátů. V 60. letech pracovní skupina doc. Miroslava Semonského pracovala na výzkumu antimetabolitů odvozených od sodné soli kyseliny cis- β -4-metoxibenzoyl-beta-bromakrylové (reverzibilní inhibitor syntézy kyseliny listové) (7) (Obr. 2, 3). Základním preparátem byla Cytembena – bromebrát sodný, mebyrl. Jeho strukturními obměnami vznikly další látky, např. perorálně účinný Edikron (inhibitor syntézy purinů, proteosyntézy, syntézy nukleových kyselin), Penberon. V experimentu měla Cytembena stejné antiproliferační účinky jako alkylační prepráty při nižší toxicitě. V klinické aplikaci vysoká toxicita účinných dávek vedla k jejímu vyřazení z praxe (6).

Klinicky se Cytembena začala experimentálně podávat v polovině 60. let a publikace z výsledků podávání jsou dohledatelné od roku 1967, vycházejí ze spolupráce doc. Semonského (VÚFB a ÚKHT) a lékařů gynekologických pracovišť I. LF UK (dr. Dvořák a kolektiv) a II. LF UK (dr. Škoda). Dr. Škoda v publikaci z roku 1970 postulují, že u pacientek s karcinomem ovaria léčených cytembenou byl terapeutický efekt přibližně stejný jako v rameni s cyklofosfamidem (8). Účinná dávka Cytembeny byla 2×200 mg ne-

Obr. 2. Chemický vzorec Cytembeny



Obr. 3. Kramerius NLK. Reklama v časopise Československá gynaekologie, časopis Gynekologické a porodnické společnosti

bo 3×200 mg i. m. (400–600 mg nitrosvalově denně). Cytembena byla podávána i u pacientek s pokročilým karcinomem endometria a čípku děložního, nejlepších výsledků však bylo dosaženo právě u pacientek s adenokarcinomem ovaria (9).

Objev cisplatiny (1965, Rosenberg) – prvního cytostatika založeného na platině, významně posunul systémovou terapii u karcinomu vaječníku. Během následujících čtyřiceti let bylo syntetizováno množství platnatých a platičitých komplexů. V 80. letech byla vyvinuta karboplatina jako méně toxická alternativa k cisplatině a v 90. letech oxaliplatin jako „třetí generace“ platinových léčiv k překonání rezistence vůči cisplatině a karboplatině. Cisplatin se začala široce podávat u karcinomu ovaria na začátku 80. let. Dr. Ptáčková z VÚKEO píše, že v léčbě pokročilých stadií karcinomu ovaria se cisplatin osvědčila v monoterapii po selhání konvenční chemoterapie (cyklofosfamid, adriamycin,