

aktinomycin D). A že největšího efektu dosahuje ve spojení s adriamycinem a cyklofosfamidem v kurativním záměru, kde vede k léčebné odpovědi u 74 % patientek. Dále zde udává, že tato léčba umožnila zmenšení nádorových hmot a provedení druhé operace u 50 % patientek (interval debulking surgery v soudobé terminologii). Následně uvádí, že srovnání histologických nálezů z první a druhé operace může vést ke změně chemoterapie nebo k indikaci radioterapie. Kromě nefrotoxicity byla značně limitujícím faktorem pro compliance těžká nauzea a zvracení u patientek. Podávání antiemetik původní 1. generace, neuroplegik, antihistaminik a kortikoidů nemělo valného efektu (3, 4).

Cisplatina se vyráběla v Československu v národním podniku Lachema pod názvem Platidiam. Karboplatina v téže národním podniku se vyráběla pod názvem Cykloplatin. Smyslem této produkce bylo poskytnutí v té době nejúčinnějších cytostatik pacientům z tehdejšího politického východního bloku. Za vývojem platinových derivátů stál primář Mechl z VÚKEO, profesor Švejda jako ředitel VÚKEO, inženýr František Kiss z n. p. Lachema a doc. Drobník z Mikrobiologického ústavu ČSAV v Praze. Původní projekt se měl řešit v podniku Spofa, ale tamní výzkumníci z předběžných preklinických testů nebyli nadšení a padlo rozhodnutí finalizovat projekt v Lachemě. Ve stejném podniku byly nakonec syntetizovány i: metotrexát a jeho antidotum leukovorin, dakarbazin, tamoxifen (10). V Československu byl Platidiam registrován v r. 1981, pouhé 3 roky po americkém patentovaném preparátu Platinol firmy Bristol Myers (14).

Nefrotoxicitu Platidiamu řešil tým prim. Mechla s dr. Vorlíčkem – nefrologem a ordinářem pro chemoterapii a zároveň školencem prim. Mechla. Optimalizace hyperhydratačního režimu za účelem ochrany ledvin vznikala při pokusech na selatech a byla shrnuta v kandidátské práci dr. Vorlíčka – Některé problémy nefrotoxicity (14).

První klinické výsledky s podáváním Platidiamu byly předneseny na IV. farmaceutických dnech v Gottwaldově (14).

Intraperitoneální aplikace cisplatiny: ve sborníku přednášek z Brněnských onkologických dnů z roku 1984 referoval dr. Zatočil,

Tab. 1. Srovnání léčebného efektu cytostatik

Cytostatika	RR – % odpovědí	Medián přežití
Alkylační látky v monoterapii	40–50 %	12–15 měsíců
Alkylační látky v kombinaci s platinou	60 %	24 měsíců
Platina + paclitaxel	73 %	38 měsíců

Tab. 2. Výsledky BCG vakcinace prezentované na Brněnských onkologických dnech v květnu 1979

BCG vakcinace ve VÚKEO 1972–1974	Počty zařazených patientek	5leté přežití v rameni	5leté přežití u patientek stadia I
Rameno s vakcínou	55 patientek	65,4 %	21 patientek – 85,7 %
Rameno bez vakcíny	113 patientek	42 %	17 patientek – 80,9 %

VÚKEO Brno, soubor 9 patientek s recidivou karcinomu ovaria, které byly léčeny II. linií chemoterapie v kombinaci DDP, ADM, CFA (11). Pokud se u patientek i po několika sériích polychemoterapie tvořil ascites i po opakovaných punkcích, podal se do dutiny peritoneální Platidiam dávce 80 mg/m². Podmínkou dobré účinnosti bylo vytvoření umělého ascitu – 1 500–2 000 ml (11). Předpoklad byl, že látka proniká difúzí povrchem peritonea a je dále resorbována venózními a lymfatickými cestami. V uzlinách paraaortálních byla nalezena koncentrace v 78 %. Peritoneální permeabilita závisí na molekulární hmotnosti podané látky (6). Experimentálně bylo prokázáno, že DDP při molekulární hmotnosti 300 se z 24 % zresorbuje za hodinu. Venózní odvod pod viscerálním peritoneem směřuje do portální cirkulace jater, což má význam pro léčbu jaterních metastáz. Takto se resorbuje 80 % tekutiny. Ze souboru patientek 1 zemřela. Z dalších podání v pozdějších letech byla postulována tato kritéria pro intraperitoneální aplikaci: reziduální tumor menší než 2 cm dokumentovaný explorativní laparotomií, dostatečný intraperitoneální prostor dokumentovaný při laparotomii, pacientky reagovaly příznivě na prvoliniovou chemoterapii založenou na platině. Cytostatikum proniká max. do hloubky 1–3 mm, koncentrace lokálně působícího cytostatika je asi 12–15× vyšší než při systémovém podání. Dávka cisplatiny se pohybovala mezi 100–200 mg/m² a podávala se spolu s antidotem – natriumthiosulfát, resp. jeho pentahydrát. Malá molekula platiny se rychle resorbuje, je proto vhodné podávat antidotum redukující nefrotoxicitu (6, 11).

Ve VÚKEO se používala vysokodávkovaná intraperitoneální chemoterapie cisplatinou: D1 se podala CDDP 100–200 mg/m² i. p. spolu s na-

trium thiosulfátem 4 g/m² i. v. bolus a 12 g/m² i. v. infuze kontinuálně 6 hodin. D2 se aplikoval cyklofosamid 600 mg/m² i. v. Interval mezi cykly byl 28 dní a zároveň s cytostatiky se podávala antiemetika a hydratace (6, 11).

U tohoto vysokodávkového režimu byl doporučován ethiofos, jako preparát modulující hematologickou toxicitu alkylačních látek (ale např. i ionizujícího záření), hlavním nežádoucím účinkem ethiofosu býval významný pokles TK, vyvstávala tedy nutnost pečlivé monitorace krevního tlaku při podávání.

Hlavní využití intraperitoneální chemoterapie bylo v tzv. konsolidační léčbě – udržení dobrého efektu indukční terapie. Používala se zejména cisplatina, a to až v dávkách 270 mg/m², fluorouracil, etoposid nebo taxol.

Nepříliš velké nadšení z preparátu Platidiam vyjadřuje lékařský tým profesora Dvořáka Odon z I. gynekologicko-porodnické kliniky UK v Praze v přednášce: Komplexní léčba karcinomu ovaria (11). V porovnání s aplikací radio-koloidu zlata a léčbou zářením neměl Platidiam dle názoru v této přednášce uspokojivý efekt.

Koncept intraperitoneální aplikace platinového derivátu v soudobém terapeutickém managementu pokročilého karcinomu ovaria je aplikován v postupu se zkratkou HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie kombinující radikální cytoredukční výkon a podání cisplatiny, karboplatiny nebo oxaliplatiny ohřáté na 42 °C uzavřeným proplachovým systémem do dutiny břišní. Aplikace chemoterapie navazuje na cytoredukční operační výkon v jedné době.

Taxol

Léčebný efekt paclitaxelu v monoterapii byl poprvé popsán v roce 1989 McGuirem ve skupině patientek s pokročilým karcinomem ovaria. V kombinaci s platinovými deriváty se stal