

KARCINOM ŽALUDKU**Základní charakteristika onemocnění**

Karcinom žaludku tvoří 5% nádorových onemocnění u mužů a 3% u žen. Jeho incidence činila v roce 1998 20,4/100 000 mužů a 14,2/100 000 žen, což je dvakrát méně než v roce 1970. Trend incidence je trvale sestupný. V roce 1998 byl karcinom žaludku diagnostikován u 1933 osob a 1606 osob mu podlehl¹⁾.

Rizikové faktory

Epidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko onemocnět karcinomem žaludku u osob s nízkým příjmem ovoce, zeleniny a vitamínu C^{2, 3)}. Infekce Helikobakterem pylori je spojena se zvýšeným rizikem vzniku lymfomů žaludku⁴⁾ i adenokarcinomu⁵⁾. Studuje se možný vliv achlorhydrie a hypochlorhydrie indukované léčbou inhibitory protonové pumpy na vznik nádorů žaludku⁶⁾. V prospektivních chemopreventivních studiích byl popsán protektivní efekt beta karotenu, selenu a vitamínu E⁷⁾.

Zvýšené riziko onemocnění nacházíme na podkladě vrozených mutací genů *MMR* systému (Lynchův syndrom)⁸⁾ a genu *BRCA2*⁹⁾.

TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE**T – Primární nádor**

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i> : intraepiteliální nádor bez invaze do lamina propria
T1	nádor postihuje lamina propria nebo submukózu
T2	nádor postihuje muscularis propria nebo subserózu ¹⁾
T3	nádor se šíří na serózu (viscerální peritoneum) bez invaze do okol. struktur ^{1, 2, 3)}
T4	nádor se šíří do okolních struktur ^{1, 2, 3)}

Pozn.: 1) Nádor se může šířit přes muscularis propria do vazů gastrokolických nebo gastrohepatických nebo do velkého nebo malého omenta bez penetrace viscerálního peritonea, které kryje tyto struktury. V tomto případě je nádor klasifikován jako T2.

2) Pokud nastane perforace viscerálního peritonea kryjícího gastrické vazy nebo omentum (malé i velké), pak je nádor klasifikován jako T3

3) Okolními strukturami žaludku jsou slezina, příčný tračník, játra, bránice, pankreas, stěna břišní, nadledvina, ledvina, tenké střevo a retroperitoneum.

Intramurální šíření do duodena a jícnu je klasifikováno největší hloubkou invaze v těchto orgánech nebo v žaludku.

N – Regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v 1 až 6 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy v 7 až 15 regionálních mízních uzlinách
N3	metastázy ve více než 15 regionálních mízních uzlinách

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stadium II	T1 N2 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T4 N0 M0
Stadium IIIB	T3 N2 M0
Stadium IV	T4 N1 ,N2,N3 M0
	T1,T2,T3 N3 M0
	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

Mezi základní prognostické faktory patří rozsah onemocnění¹⁰⁾, adekvátnost chirurgického výkonu¹⁰⁾, odpověď na neoadjuvantní chemoterapii¹¹⁾ a některé molekulárně biologické charakteristiky nádoru¹²⁾.

Klinické příznaky

Bolesti v epigastriu, hubnutí, krvácení s hematemézou a melenou, dysfagie, nausea, zvracení, refluxní obtíže, škytavka, hmatná rezistence v epigastriu, uzlinový syndrom (Wirchowova uzlina v levém nadklíčku, periumbilikální uzlina sestry Mary Joseph, irská uzlina v levé přední axilární čáře, Blummerův rektální val), nechutenství, rychlý pocit sytosti, Kruckenbergův tumor– metastáza v ovariu. Z paraneoplastických příznaků je nejběžnější akantosis nigricans.

Diagnostický postup

Vzorek pro histologickou verifikaci nádorového procesu odebíráme v průběhu gastroscopie.

Rozsah onemocnění zjišťujeme pomocí rentgenu hrudníku a CT břicha a malé pánve. Z krevních testů odebíráme kromě standardních rozborů vyžadovaných pro bezpečné provedení chirurgického výkonu nebo chemoterapie také nádorové markery CEA a CA 72.4.

Genetické testování je indikováno u osob splňujících kritéria uvedená v příloze 6 (podezření na Lynchův syndrom).

Léčebný postup

Nemocní s operabilním onemocněním podstoupí chirurgický výkon (částečnou nebo úplnou gastrektomii s regionální lymfadenektomií). Splenektomie ani proximální gastrektomie nejsou z důvodu vyšší morbiditativy léčby indikovány¹³⁾. Metaanalýza publikovaných studií prokazuje stejnou míru pooperačních komplikací při použití stapleru při srovnání s ručním šitím anastomózy¹⁴⁾.

Existují tři přístupy onkologické léčby, které ve srovnání se samotnou chirurgickou léčbou zlepšují lokoregionální kontrolu nebo celkové přežívání. K těmto postupům patří:

- pooperační chemoradioterapie
- pooperační adjuvantní chemoterapie
- neoadjuvantní chemoterapie doplněná o adjuvantní chemoterapii po chirurgickém výkonu

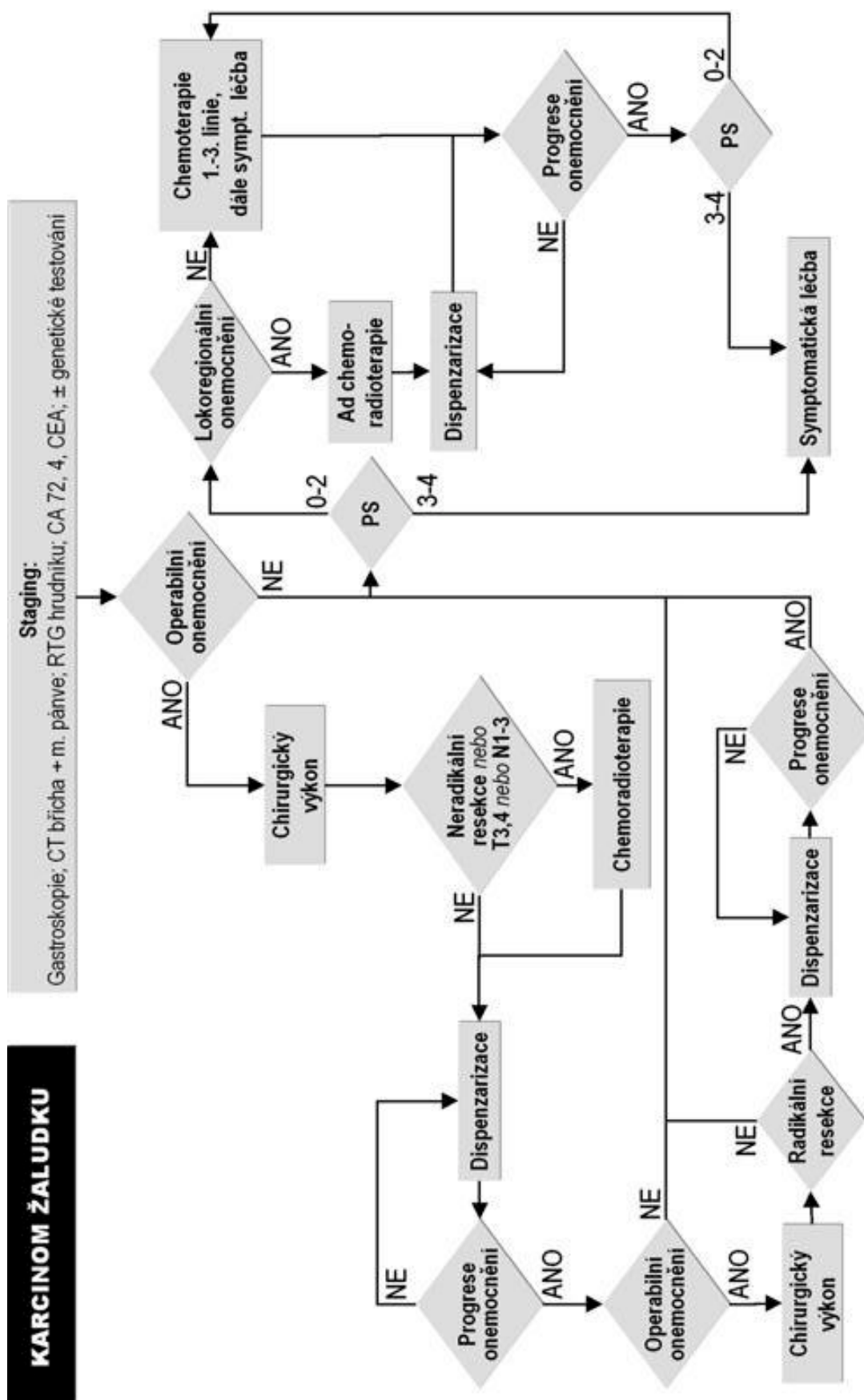
Medián přežití nemocných léčených adjuvantní chemoradioterapií byl v klíčové studii INT 0116 signifikantně delší (36 vs 27 měsíců, $p=0,0005$) než u nemocných po operaci pouze sledovaných¹⁵⁾. Také studie s adjuvantní chemoterapií prokazují benefit tohoto způsobu léčby na celkové přežití nemocných¹⁶⁾ (metananalýza, 3118 nemocných, $OR=0,72$). Naproti tomu samostatná radioterapie snižuje pouze riziko lokoregionální recidivy, dlouhodobé léčebné výsledky však nezlepšuje¹⁷⁾. Konečně na ECCO 12 publikovaná studie prokázala, že podání tří cyklů chemoterapie ECF předoperačně a tří cyklů ECF po operaci signifikantně prodlužuje čas do progresu onemocnění (HR 0,7; $p=0,002$) a usnadňuje operabilitu²⁵⁾. Zatím při poměrně krátkém mediánu sledování není OS chemoterapií ovlivněno. Z těchto tří postupů doporučují velké zahraniční instituce jako standard obvykle kombinovanou **chemoradioterapii**. Je podávána nemocným se zvýšeným rizikem recidivy, tedy u nemocných:

– po neradikální resekci nádoru

– po radikální resekci nádoru v případě onemocnění T_{3-4} a N_{1-3} .

Pokročilý karcinom žaludku je nevléčitelné onemocnění, podání chemoterapie však přináší mírné prodloužení délky života a zlepšení kvality života¹⁸⁾. Kombinací cytostatik lze docílit většího počtu léčebných odpovědí, ovšem bez odpovídajícího prodloužení přežití¹⁹⁾. Pro rutinní praxi jsou vhodné některé režimy druhé generace, které se liší profilem svých nežádoucích účinků při přibližně ekvivalentní protinádorové účinnosti^{20, 21)}. Za mírný krok vpřed lze považovat režim ECF, který dosáhl v přímém srovnání s FAMTX lepších výsledků ve smyslu celkového přežití nemocných, počtu léčebných odpovědí a paliativního přínosu²²⁾. Režimy třetí generace, ve kterých jsou zařazena nová cytostatika (taxany, irinotekan), nepřinášejí v nepřímém srovnání s režimy druhé generace zásadní zlepšení přežívání, a nemohou být považovány za standard. O budoucí úloze nových režimů rozhodnou probíhající studie III. fáze. Zatím jedinou studií tohoto typu je na ASCO 2003 publikovaná studie cisplatina, 5FU vs cisplatina, 5FU a docetaxel, která prokázala přednost trojkombinace z hlediska celkového přežití nemocných (8,5 vs 10,2 měsíce), počtu léčebných odpovědí (23,2 vs 38,7%) i času do progresu nemoci, ovšem dvě metodické chyby v designu studie její závěry do značné míry znehodnocují²³⁾. Nemocní ve špatném celkovém stavu budou léčeni symptomatickou léčbou.

Nemocní s progresivním nebo recidivujícím onemocněním budou léčeni v závislosti na výkonnostním stavu a charakteru diseminace onemocnění buď symptomatickou terapií (včetně intervenčních postupů – paliativních chirurgických výkonů, laserové desobliterace, nutriční podpory), nebo chemoterapií druhé a eventuálně třetí řady.



Léčebná schémata

Chemoterapie**Adjuvantní chemoterapie před ozařováním a po jeho skončení:**

LV	iv bolus	20 mg/m ²	1.–5. den	a 28 dní
5FU	iv bolus	425 mg/m ²	1.–5. den	

Adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie v průběhu ozařování:

LV	iv bolus	20 mg/m ²	1.–4. den a 23.–25. den	ozařování
5FU	iv bolus	400 mg/m ²	1.–4. den a 23.–25. den	

První cyklus před zahájením radiace, cykly 2–3 v jejím průběhu, cykly 4–5 po jejím skončení

Paliativní chemoterapie:

LV	10 min inf	300 mg/m ²	1.–3. den	a 21 dní
VP16	50 min inf	120 mg/m ²	1.–3. den	
5FU	iv bolus	500 mg/m ²	1.–3. den	
nebo				
EPI	15 min inf	50 mg/m ²	1. den	a 21 dní
CDDP	inf	60 mg/m ²	1. den	
5FU	ki	200 mg/m ²	do progresu onemocnění, nejvíce 24 týdnů	
nebo				
5FU	inf	600 mg/m ²	1., 8., 20., 36. den	a 56 dní
DOX	15 min inf	30 mg/m ²	1., 29. den	
MMC	iv	10 mg/m ²	1. den	

Radioterapie

Technika	2 protilehlá pole (AP, PA) 4 pole (přední zadní a 2 laterální)
Poloha nemocného	Vleže na zádech ruce podél těla nebo za hlavou
Doplňující opatření	Kontrastní náplně při simulaci – i.v. (zobrazení ledvin), per os (pahýl žaludku nebo esofagojejunální anastomóza, tenké střevo) Lokalizace ozařovaného objemu s pomocí předoperačních a pooperačních CT.

Definice ozařovaného objemu (PTV)	Lůžko tumoru a spádová lymfatika s lemem 1,5 – 2 cm Určení spádových lymfatick: <i>Nádory proximální třetiny žaludku a gastroesofageálního spojení – skupiny uzlin:</i> Paraesofageální v oblasti anastomózy, perigastrické Subpylorické, Pankreatikoduodenální (fakultativně při rozsáhlém uzlinovém postižení). <i>Nádory střední třetiny žaludku – skupiny uzlin:</i> Perigastrické (v oblasti kardie, malé a velké kurvatury), Perisplenické uzliny (v oblasti slezinného hilu a podél a. lienalis), retropankreatické, subpylorické, podél a. coeliaca, v lig. hepatoduodenale. <i>Nádory distální třetiny žaludku – skupiny uzlin:</i> Subpylorické, Pankreatikoduodenální, Perigastrické Perisplenické (fakultativně podle možnosti dostatečného vykrytí levé ledviny).	PTV1
Vymezení ozařovaného objemu	<i>Kraniální okraj:</i> Vrchol levé brániční klenby resp. rozhraní Th8–Th9. U nádorů GE junkce, je-li anastomóza nad vrcholem levé bránice, zahrnuje pole 5 cm distálního esophagu. <i>Kaudální okraj:</i> V úrovni L3, (v případě, že není nutné zahrnout subpylorické a pankreatikoduodenální uzliny, je okraj na rozhraní L1–L2) <i>Pravý okraj:</i> Porta hepatis nebo okraj nádoru s lemem 2 cm (podle předoperačních CT nebo označení svorkami). (Nebo 3–4 cm laterálně od pravého okraje projekce obratlových těl.) Okraj je dán vymezením, které zasahuje nejlaterálněji. <i>Levý okraj:</i> Ve 2/3 – 3/4 projekce levé bránice. Nejsou-li v ozařovaném objemu perisplenické uzliny, je okraj stanoven tak, aby byla maximálně ušetřena levá ledvina. <i>Ventrální okraj:</i> (u techniky 4 polí): přední stěna břišní <i>Dorsální okraj:</i> (u techniky 4 polí): dorsální okraj obratlových těl	PTV1
Kritické orgány	Ledviny, játra, mícha, tenké střevo, srdce, plíce	
Celk. dávka	45 Gy	
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy	

Pozn. Množství radiosenzitivních orgánů v okolí žaludku, členitost lymfatického systému a obtížná lokalizovatelnost ozařovaného objemu činí techniku pooperačního ozařování pro nádory žaludku jednou z nejobtížnějších z hlediska plánování. Nezbytným základem plánování je dostupnost předoperační i pooperační CT dokumentace, vhodné je značení svorkami při chirurgickém výkonu. Preferujeme techniku 2 protilehlých polí vypracovanou pro konkomitantní chemoradioterapii²³). Složitější techniky s využitím více polí (kupř. 4) vyžadují dobrou erudici a špičkové technické vybavení. Popis těchto technik, byť tabelárně zkrácený, je nad rámec této publikace. Technika je určena pro pooperační konkomitantní chemoradioterapii. Všechna pole se modifikují do adekvátního tvaru podle vymezení ozařovaného objemu a s ohledem na kritické orgány:

- Ledviny – min. ¾ jedné ledviny musí dávka < 20 Gy, nebo úhrnná plocha vykrytých ledvin ekvivalentní ploše 1 celé ledviny
- játra – <60% jater dávka >30 Gy
- srdce – <30% dávka >40 Gy
- mícha – dávka max. 45 Gy

Dispenzární schéma

V prvním roce po ukončení léčby zveme nemocného na kontrolu ve čtyřměsíčních intervalech, v dalších dvou letech v intervalech půlročních a poté jednou ročně. Kromě fyzikálního vyšetření je doporučeno provádět skiagram hrudníku v 6–12 měsíčních intervalech. Indikace dalších vyšetření není opodstatněná, neboť včasnější detekce recidivy onemocnění nemá vliv na celkové přežívání nemocných.

Nemocní po gastrektomii (parciální i totální) musejí být substituováni vitamínem B₁₂, dávkou 1000 µg 1x za tři měsíce.

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 in the Czech republic, ISBN 80-7280-041-8
2. Semin Rad Oncol 2002, 12, 111-127
3. Int J Cancer 1997, 73, 684-689
4. World J Gastroenterol 2001, 7, 243-247
5. Gastrointest Endosc 2000, 52, 27-32
6. Gastroenterology 200, 119, 339-347
7. J NCI 1993, 85, 1483-1492
8. Gastroenterology 1999, 116, 1453-1456
9. J NCI 1998, 90, 1138-1145
10. Ann Surg Oncol 1995, 2, 495-501
11. Ann Surg 1999, 229, 303-308
12. Br J Cancer 1996, 74, 413-417
13. Ann Surg 1999, 230, 170-178
14. Dis Esophagus 2001, 14, 212-217
15. NEJM 2001, 345, 725-730
16. Tumori 2002, 88, 21-27
17. J Infusional Chemo 1995, 5, 117-124
18. Ann Oncol 1997, 8, 163-168
19. JAMA 1985, 253, 2061-2067
20. JCO 2002, 20, 1996-2004
21. JCO 2002, 20, 1962-1964
22. JCO 1997, 15, 261-267
23. Int J. Rad Oncol Biol Phys 2002, 52, 283-293
24. Proc. ASCO 2003, Abst. 999
25. EJC 2003, dopl. 1, S18

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid