

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Effect of Fractionated Irradiation on the Hippocampus in an Experimental Model

Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limitace, bariéry a druhy paliativní péče

Nádorová hypoxia – molekulárne mechanizmy a klinický význam



## MULTIGENOVÝ PROGNOSTICKÝ TEST PRO PERSONALIZOVANOU LÉČBU PACIENTEK S LUMINÁLNÍM HER-2 NEGATIVNÍM TYPEM KARCINOMU PRSU

- Pomůže rozhodnout, zda anti-hormonální léčba je u pacientky dostačující, či zda je žádoucí adjuvantní chemoterapie
- Zřetelně stratifikuje pacientky do skupiny nízkého nebo vysokého rizika metastáz
- Poskytuje prognostickou informaci k časným ale i pozdním metastázám pro obobí do 10 let od diagnózy
- Diagnostický algoritmus se opírá o expresi genů, rozměr primárního nádoru a počet zasažených regionálních lymfatických uzlin
- Proveditelný v jakékoli laboratoři molekulární biologie
- Dostupnost výsledku do 24 hodin

- Level of Evidence 1 (LoE 1)
- CE-IVD certifikace
- Součástí německých AGO doporučení



# Role výzkumných infrastruktur v onkologii

Pojem infrastruktura zní mnohým cize, nelibě, byrokraticky, nezajímavě. V obavách ze zhoubných nádorových onemocnění však společnost permanentně doufá v pokrok a očekává jej, nejlépe ve formě dalšího nového léku. Účinnější, cílenější, lépe organizmus šetřící a více nádor ničící, nejlépe v příjemné tabletě, v horším případě v injekci. Žádány jsou nové technologie, zevrubná diagnostika z kapky krve, přístroje vidící tělem naskrz, zařízení šetrnější, operační metody méně invazivní, až skoro bezdotykové. Tam, kde se dříve vyháněl čert ďáblem, se žádá vyhánět čerta rojem motýlů. Vyprávíme si o objevech, permanentních úspěších a nových trendech, změnách paradigmat, převratných novinkách, personalizaci léčby, ochočování imunitních protinádorových mechanismů, nikoli však o infrastrukturách, které nám k tomu všemu mají trpělivě pomáhat. Sníme své onkosny a systémy se jejich konzumací, až jsme jí plni. Nesenzační banality všedních dnů, zázemí infrastruktur a jejich udržování vnímáme jen málo, spíše vůbec. Ani dole, ani nahoře, ani uprostřed. Čili mediálně.

Doba opět poskokem dozrála a je třeba znovu připomenout, cože jsou ony infrastruktury a jaká je jejich aktuální pozice i role, zvláště pak v onkologii. Nejlépe to lze asi přiblížit na dopravním modelu. Vlak je struktura, do níž nastupujeme ve víře, že nás někde dopraví přiměřeně rychle, pohodlně a bezpečně. Koleje pod vlakem jsou infrastruktura, která cestující tolik nezajímá. Předpokládá se, že koleje prostě jsou, že je někdo udržuje, že vedou, kam mají. Touží se po rychlovlacích. Fotíme se pyšně u japonských šinkansenů v Tokiu, supervlaků v Šanghaji nebo aspoň u pendolina v Ostravě. U pouhých kolejí se fotí málokdo. Zatímco si lze z nabídky vlaků a spojů vybírat a lze i soutěžit, kdo komu zaplatí jízdenky, např. v grantových soutěžích, nelze si moc vybírat koleje ani o ně soutěžit. Věř se, že jsou nataženy, že o nich má někdo přehled, že je spravuje. Někteří si dokonce myslí, že

je lze spravovat na základě písemných zpráv jen od kulatého stolu při Vltavě, že netřeba konat pravidelné prohlídky kolejových svršků přímo na tratích. Tedy formou *site visits*, jak anglofilně označujeme hodnocení stavu věcí na místě. Infrastrukturu kolejí i zastávek s bufety při trati lze udržovat, modernizovat, nelze ji však v zájmu plynulé přepravy likvidovat. Výkonnost lokomotiv i kvalita vagonů může být různá, bez standardizovaných a spolehlivých kolejí se však železniční doprava nekoná.

Bez fungujících infrastruktur se nepohne ani onkologie. Vzpomeňme, co jsme asi věděli o nádorech u nás, o záteži populace i systému a výsledcích onkologické péče v dobách, kdy neexistovala vlastní datová infrastruktura. Tedy před instalací Národního onkologického registru v roce 1977 a jeho následnou pracnou kultivací do současné podoby. Dvacet let trvalo, než se vůbec dopracoval do stravitelné počítačové podoby, 35 let, než se z vyhláskového vyhlášení dostal do zákona. Sedmnáct ministrů bylo třeba každoročně prosit, aby ho nerušili a vždy na poslední chvíli dále financovali roční částkou odpovídající pouhým 150 korunám za nově registrovaný a dlouhodobě sledovaný onkologický případ. Kde bychom nyní byli bez softwarově pohodlné orientace o trendech incidence, mortality, prevalence, stadioství, věkovém rozložení nádorů za posledních pár desetiletí a jak by kulhaly screeningové programy bez vlastních nových datových infrastruktur. A to vše za pouhé koexistence tohoto dění s mnoho let spícím státním Ústavem zdravotnických informací a statistiky, nyní naštěstí už kvapně kříšeným z potřeb restartů skoro všeho zdravotně-datového. Datová infrastruktura udržela onkologii při smyslech a s kreditem, který nyní má tuzemsky i mezinárodně. Vlastní převratné onkoobjevy nás nespasily, spíše jen ony datové průměry aplikací starého i nového.

Vzpomeňme také, že koncept komplexních onkologických center (KOC),

ač lečak deformován, významně přispěl k přehlednější infrastruktuře onkologie a ke smysluplnému čerpání eurofondů pro pokrytí vlastní moderní ozařovací techniky. V neposlední řadě pak také ke kultivaci přípravy cytostatik i racionální distribuci nákladné protinádorové léčby. Příznivci i odpůrci KOCů musejí přiznat, že míra chaosu je po 10 letech KOCovině nižší, než bývala, a zejména si lebedí zdravotní pojišťovny, že mají aspoň v jednom větším segmentu zdravotně polojasno.

Aktuálně teď stojíme před etapou instalace a uznání, ovšem také finanční podpory, výzkumných infrastruktur napříč rezorty. Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy, kam prý kompetenčně přísluší veškerá věda, tedy vševěda, se uvolilo předložit vládě ke schválení novou mapu výzkumných infrastruktur, které mají být podporovány až do vzdáleného roku 2022. Vcelku je jedno, odkud pochází rozum, je-li rozumem. Nicméně drobná chybička se vloudila.

Jedním segmentem věd je takzvaná biomedicína. Termín zprvu asi všem sympatický se po zkušenosti z praxe ukazuje být spíše nedomyšleným a kontraproduktivním. Když se totiž dojde až k jádru věci, tedy k souvislostem provozním, kvalifikačním, kompetenčním, ekonomickým i forenzním, ukazuje se, že medicína nám v bio-medicíně propadla hluboko pod úroveň teoretických biologických věd, zhmotňovaných zejména v ústavech Akademie věd. Medicínské infrastruktury byly nazvány prioritami jen ze slušnosti a jako posteriori „priority“ se ocitly zcela na ohánce bio-medicíny za prioritami prioritními, tedy biologickými. Rozhodlo se o tom zcela bez účasti medicínských expertů, bez návrhů infrastruktur na místě (*site visits*), bez zohlednění jejich dosavadního fungování, reálných potřeb zdravotnictví a vědecké spolupráce, zafixované už i na mezinárodní úrovni.

O které opomenuté infrastrukturální oblasti tedy jde? Všechny se silně do-

týkají onkologie a jejího preklinického a klinického výzkumu. Jde o metodologii a systém řízení klinických hodnocení, u nás dosud pohříchu zavedený jen v několika málo nemocnicích, infrastrukturální projekt známý jako ECRIN. Jde také o laboratoře translačního výzkumu, které metodicky a referenčně pomohou transponovat výsledky bádání do praxe, infrastrukturální projekt známý pod názvem EATRIS. Jde také o infrastrukturální projekt tkáňového bankovníctví BBMRI pro moderní nádorovou diagnostiku, který již funguje na bázi konsorcia akademických zařízení v Brně, Olomouci, Praze, Hradci Králové a Plzni a má už své mezinárodní eurovazby a závazky. V podobné posteriori situaci se ocitl i akademický návrh infrastruktury pro humánní molekulární genetiku. Ve všech těchto infrastrukturálních projektech jde vlastně o zajištění nutných podmínek pro jakékoli širší inovace a výzkum v onkologické diagnostice, léčbě a prevenci.

Tyto medicínské, nikoli bio-medicínské infrastruktury mají několik společných rysů. Jsou nezbytné pro další rozvoj medicíny a onkologie zejména. Jsou pevně ukotveny ve zdravotnických provozech zdrojově, organizačně, ekonomicky i legislativně. Týkají se výhradně humánních vzorků, pravidel klinické medicíny, informovanosti pacientů a nemocničních kompetencí. Mají být k dispozici velmi konkrétně klinickému výzkumu v medicíně, nikoli jen obecně biologickým vědám a teoretickým projektům. Svými aplikacemi a využitím směřují přímo do praxe, po čemž se volá. Pokud právě nyní nerozpoznáme potřebu samostatně vnímaných medicínských infrastruktur a nutnost jejich podpory pro další léta, budou chřadnout i zanikat na ohonu priorit takzvané bio-medicíny jako státem příliš nevnímané a jakoby k pravé vědě nepřislušející. Společnost bude pak jen doufat v nové rychlovlaky medicíny a onkologie, ale jen na perónu a bez kolejí.

Zejména onkologický výzkum a inovace budou zbytečně postávat jako vlak na oraništi pod reklamními billboardy firem nebo znehybněné na zbytcích pracně léta budovaného, ale dále již nepodporovaného kolejového svršku. Je čas se vzpamatovat a pro strukturované cíle, nápady a projekty v onkologii zajistit také existenci a prosperitu potřebných infrastruktur.

Tedy infrastrukturálních bází: a) laboratoří pro molekulární a translační diagnostiku, b) tkáňového bankovníctví, včetně systému návazných klinických informací a c) pracovišť pro podporu a organizaci klinických hodnocení na moderním a kvalifikovaném základě. Jen tak si můžeme v onkologii udržet konkurenceschopnost vůči světu a kvalifikovanou spoluúčasť na budoucích inovacích a klinickém výzkumu.

*prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.*

*ředitel*

*Masarykův onkologický ústav, Brno*



# Afinitor® ...a cesta může pokračovat

Afinitor® je indikován k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem ledviny po selhání léčby inhibitory tyrosinkinázy.<sup>1,2,3</sup> Je to první lék s prokázaným klinickým přínosem u těchto pacientů.<sup>1</sup>



- Afinitor® prokázal snížení relativního rizika progresu o 67% ve srovnání s placebem (HR = 0,33 [95% CI, 0,25–0,43; P<0,0001])<sup>4</sup>
- Pouze 7% pacientů ve studii RECORD-1 přerušilo terapii z důvodu nežádoucích účinků<sup>4</sup>
- mTOR\* inhibitor, který nabízí pohodlné perorální podávání 1x denně<sup>4</sup>



## Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

**Složení:** Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidními inhibitory aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivity virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky precitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřídoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nálačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické effluxní pumpy P-glykoproteinu (P-gp). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo P-gp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol,

vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, "imatib", verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, "dromedaron", amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/P-gp. Induktory CYP3A4 nebo P-gp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gp. "Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému." Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysokou účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfátemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** *Drive než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 16.12.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

\* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

**Literatura:** 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther, 9(6), 705-717 (2009). 2. J. of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6, June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 12/2014

**AFINITOR®**  
(everolimusum) tablety

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Novartis s.r.o. | Pharma budova Gemini B | Na Pankráci 1724/129 | 140 00 Praha 4



Mám rakovinu vaječníku.  
**OTESTUJTE MĚ**  
na BRCAm.

**ZAČNĚTE MĚ LÉČIT**  
přípravkem Lynparza (olaparib).

Lynparza, jako udržovací léčba, prokázala významné prodloužení PFS (11,2 vs. 4,3 měs.; HR = 0,18; 95 % IS 0,10–0,31; P < 0,00001) u pacientek s relabujícím karcinomem vaječníku s BRCA mutací citlivým na léčbu platinou.<sup>1</sup>

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječníku\* na přítomnost mutace BRCA a najděte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU LYNPARZA<sup>TM</sup>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epitelilárním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost mutace genu (buď zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platin. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem nebo anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 200 mg 2× denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2× denně. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a mělo by být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. Pneumonitida: Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Embryofetální toxicita: Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Je třeba se vyhnout současnému užívání olaparibu a silných induktorů nebo inhibitorů CYP3A. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory CYP3A nebo inhibitory P gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučuje se korigovat tyto nežádoucí účinky snížením dávky. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapie olaparibem byla provázána nežádoucími účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u klinických studiích u pacientek užívajících monoterapii olaparibem (≥ 10 %) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolesti hlavy, poruchy chuti, snížená chuť k jídlu, závratě, anémie, neutropenie, lymfopenie, zvýšení středního objemu erytrocytů a zvýšený kreatinin. **Zvláštní populace:** Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 50 ml/min), ale o použití u pacientek se středně těžkou (clearance kreatininu < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené údaje. Použití přípravku Lynparza u pacientek s poruchou funkce jater (hladina sérového bilirubinu > 1,5krát vyšší než horní hranice normálních hodnot) není doporučeno. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahevka s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahevky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 16. 12. 2014. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221 nebo na [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz) nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

© AstraZeneca 2015. LYNPARZA je ochranná známka. Referenční číslo dokumentu: 16122014API.

\* high-grade serózní epitelilární karcinom vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneální

#### Literatura:

1. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology [online]. 2014, vol. 15, issue 8, s. 852–861 [cit. 2015-04-03]. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.

# Obsah | Contents

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Editorial</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>155</b> |
| <b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
| <b>Nové poznatky ve farmakologii methotrexátu – diagnostické možnosti a klinický význam</b><br>New Findings in Methotrexate Pharmacology – Diagnostic Possibilities and Impact on Clinical Care<br>Řiháček M., Pilátová K., Štěrbá J., Pilný R., Valík D.                                                             | <b>163</b> |
| <b>Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limitace, bariéry a druhy paliativní péče</b><br>Early Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care – Benefits, Limitations, Barriers and Types of Palliative Care<br>Sochor M., Sláma O., Loučka M.                       | <b>171</b> |
| <b>Anxio-depresivní syndróm v onkologii – biopsychosociálny model suportívnej terapie</b><br>Anxio-depressive Syndrome – Biopsychosocial Model of Supportive Care<br>Švec J., Švec P., Bencová V., Krčméry V.                                                                                                         | <b>177</b> |
| <b>Nádorová hypoxia – molekulárne mechanizmy a klinický význam</b><br>Tumour Hypoxia – Molecular Mechanisms and Clinical Relevance<br>Takáčová M., Pastoreková S.                                                                                                                                                     | <b>183</b> |
| <b>PŮVODNÍ PRÁCE   ORIGINAL ARTICLES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
| <b>Effect of Fractionated Irradiation on the Hippocampus in an Experimental Model</b><br>Vplyv frakcionovaného ožiarovania na hipokampus v experimentálnom modeli<br>Balentová S., Hajtmanová E., Filová B., Borbelyová V., Lehotský J.                                                                               | <b>191</b> |
| <b>Dlouhodobé sledování nutričního, klinického stavu a kvality života u nemocných s rakovinou hlavy a krku</b><br>Long Term Monitoring of Nutritional, Clinical Status and Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients<br>Malá E., Vejražková E., Bielseimerová J., Jindra M., Vošmik M., Novosad J., Sobotka L. | <b>200</b> |
| <b>KAZUISTIKY   CASE REPORTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
| <b>A Very Rare Case – Hairy Cell Leukemia in Patient with Sarcoidosis</b><br>Extrémně vzácný případ trichocelulární leukémie u pacientky se sarkoidózou<br>Karadurmus N., Erdem G., Basaran Y., Naharci I., Tasci C., Dogan T., Ifran A., Kaptan K., Saglam K., Beyan C.                                              | <b>215</b> |

## AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

**Podávání kontinuálních infuzí cytostatik pomocí elastomerických infuzorů** 218

Sedláčková E., Netíková I., Dlouhá Z.

**Domácí parenterální výživa v onkologii** 223

Díl 3 – Mobilní režim domácí parenterální výživy

Wohl P.

## AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 225

## RŮZNÉ | VARIOUS

**Onkologie v obrazech** 231

Kongenitální naevus – někdy neprávem opomíjené riziko

Fait V.

Bezplatná distribuce časopisu členům České onkologické společnosti České lékařské společnosti  
Jana Evangelisty Purkyně je uskutečněna za podpory společnosti







# Bukální film s obsahem fentanylu pro léčbu pronikavé bolesti<sup>1</sup>

- jednoduchá aplikace<sup>1</sup>
- rychlá přilnavost filmu do 5 sekund<sup>1</sup>
- rychlá absorpce<sup>1</sup>
- rozpuštění filmu během 15–30 minut po aplikaci<sup>1</sup>
- absolutní biologická dostupnost 71 %<sup>1</sup>
- jednoduchá titrace fentanylu v silách 200, 400, 600, 800 µg<sup>1</sup>

 breakyl<sup>®</sup>

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

**Název přípravku:** Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukalní film. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden bukalní film obsahuje: fentanylum 200/400/600/800 mikrogramů (ve formě fentanyli citras). **Léková forma:** bukalní film. **Terapeutické indikace:** Breakyl je indikován k léčbě pronikavé bolesti (breakthrough pain - BTP) u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy pro chronickou bolest při nádorovém onemocnění. Pacienti užívající udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu perorálně denně, nejméně 25 mikrogramů transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxydonu denně, nejméně 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo ekvivalentickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne nebo déle. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu by měl zahajovat lékař se zkušenostmi s terapií opioidy u pacientů s nádorovým onemocněním a měla by i nadále probíhat pod jeho dohledem. Lékaři by měli vzít v úvahu možnost zneužití fentanylu. Aby se minimalizovala rizika nežádoucích účinků vyvolaných opioidy a určila „úspěšná“ dávka, je nezbytné, aby pacienti byli během titrace pečlivě monitorováni zdravotnickým personálem. Jelikož úspěšná dávka přípravku Breakyl u průlomové nádorové bolesti nemůže být předpovězena na základě denní udržovací dávky opioidů nebo jiné medikace proti průlomové nádorové bolesti, musí být určena pomocí titrace dávky. Podrobnější informace o titraci dávky, udržovací léčbě, znovunastavení dávky, ukončení dávky a způsobu použití – viz. SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku fentanyl nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku. Přípravek je kontraindikován při: souběžném použití inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) nebo období 2 týdnů po vysazení léčby inhibitory monoaminoxidázy, při závažných respiračních depresích nebo závažných obstrukčních plicních onemocněních, u pacientů bez udržovací léčby opioidy. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Zvláštní pozornosti je zapotřebí při titraci přípravku Breakyl u pacientů s nezávažnými chronickými obstrukčními plicními onemocněními nebo jinými zdravotními obtížemi, které je predisponují k respirační depresi. Breakyl by se měl podávat pouze za zvýšené opatrnosti u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO<sub>2</sub>. Intravenózně podávaný fentanyl může vyvolat bradykardii. Je nutné pečlivě zvážit podání pacientům s hypovolémií a hypotenzí. Dále by Breakyl měl být podáván s opatrností pacientům s poruchou renálních či jaterních funkcí. Při opakovaném podávání opioidů, jako je například fentanyl, se může rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Fentanyl obsažený v tomto přípravku může vyvolat pozitivní výsledek antidopingových testů. Breakyl obsahuje natrium-benzoát, methylparaben, propylparaben a propylglykol. Pacienti s mukositidou 1. stupně by měli být pečlivě monitorováni. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Používání přípravku Breakyl se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají nebo během posledních 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO). Inhibitory CYP3A4 jako: makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, některé inhibitory proteázy, blokátory kalciových kanálů, antiemetika, antidepresiva, antacida či kofein a alkohol mohou zvýšit biologickou dostupnost požitého fentanylu a mohou snížit jeho systémovou clearance. Podobné účinky mohou být pozorovány po souběžné konzumaci grapefruitové šťávy. Je nutná opatrnost při podávání fentanylu současně s inhibitory CYP3A4. Souběžné použití přípravku Breakyl se silnými induktory CYP3A4 jako barbituráty a další sedativa, antiepileptiky, některá antivirotika, antiflogistika či imunosupresiva, antidiabetika, antibiotika k léčbě tuberkulózy, psychotropní látky, antidepresiva či nikotinem a alkoholem může vést ke snížení plazmatických koncentrací fentanylu. Souběžné používání jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně jiných opioidů, sedativ nebo hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, myorelaxacií, sedativních antihistaminik a alkoholu může stupňovat depresivní účinky. Při podávání léčivých látek antagonizujících účinky opioidů, např. naloxonu nebo částečně agonistických analgetik je možno očekávat abstinenční příznaky. **Nežádoucí účinky:** U přípravku Breakyl lze očekávat typické nežádoucí účinky opioidů. S pokračujícím používáním léčivého přípravku jejich intenzita často klesá či mizí s tím, jak je pacient titrován na nejvhodnější dávku. Ovšem nejzávažnějšími nežádoucími účinky spojenými se všemi opioidy včetně přípravku Breakyl jsou respirační deprese (potenciálně vedoucí k apnoe a respirační zástavě), oběhová deprese, hypotenze a šok a všichni pacienti by proto měli být pečlivě sledováni. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea, somnolence a závrať. Časté nežádoucí účinky jsou: stav zmatenosti, somnolence, závrať, bolesti hlavy, sedace, porucha vidění, nauzea, zácpa, zvracení, sucho v ústech, pruritus a únava. Méně časté: anorexie, úzkost, halucinace, deziluze, podivné sny, nervozita, nespavost, neklid, dysguezie, letargie, amnézie, kognitivní poruchy, návaly horka, průjem, stomatitida, krvácení z dásní, dyspepsie, vředy v ústech, bolest v ústech, odynofagie, hyperhidróza, zvýšené sklon k tvorbě modřin, svalové slabosti, artralgie, svalová slabost, bolest pohybového systému, bolest končetin, bolest čelistí, asténie, zimnice, horečka, žízeň, zvýšení krevního tlaku, náhodné zranění (např. pády). Velmi vzácné: zvláštní myšlení, depersonalizace, deprese, emoční nestabilita, euforie, myoklonus, parestézie, porucha chůze/koordinace, vasodilatace, bolest břicha, flatulence, zvětšení břicha, retence moči a malátnost Více informací o NÚ viz SPC. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Druh obalu a velikost balení:** Breakyl 200, 400, 600, 800 mikrogramů: krabička obsahující 28 sáček s jedním bukalním filmem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10. **Registrační čísla:** Breakyl 200 mikrogramů: 65/382/11-C, Breakyl 400 mikrogramů: 65/383/11-C, Breakyl 600 mikrogramů: 65/384/11-C Breakyl 800 mikrogramů: 65/385/11-C. **Datum poslední revize textu:** 23. 11. 2013.

Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukalní film je vázán na lékařský předpis s modrým pruhem a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Kontaktní adresa: MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10, tel: +420 2 3406 4201

Literatura: 1. SPC BREAKYL, 23. 11. 2013.

**MEDA**

MEDA Pharma s.r.o.  
Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10  
tel: +420 234 064 201, [www.medapharma.cz](http://www.medapharma.cz)

## LÉČBA, KTERÁ JDE DO HLOUBKY...<sup>2</sup> ... PRODLUŽUJE PŘEŽITÍ<sup>1,2,3</sup>



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

### Erbitux® – Vaše volba při léčbě 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu vykazujícího geny RAS divokého typu

#### Reference

1. SPC přípravku Erbitux
2. Heinemann V, et al. Ann Oncol 2014; 25 (2): ii105–ii117 (abstr. O-0030)
3. Heinemann V, et al. Lancet Oncol. 2014; Epub 1 August  
([http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4))

#### ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

##### Zkrácená informace o přípravku

**Léčivá látka:** cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m<sup>2</sup>, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často

se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychia). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka – noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20ml lahvičku s obsahem 100mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

#### Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.  
Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4  
Tel.: +420 272 084 211  
Fax: +420 272 084 307

# Nové poznatky ve farmakologii methotrexátu – diagnostické možnosti a klinický význam

## New Findings in Methotrexate Pharmacology – Diagnostic Possibilities and Impact on Clinical Care

Řiháček M.<sup>1-3</sup>, Pilátová K.<sup>1-3</sup>, Štěrbá J.<sup>1,3</sup>, Pilný R.<sup>1-3</sup>, Valík D.<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Methotrexát je protinádorový lék užívaný v léčbě řady onkologických onemocnění. Je základem léčby akutní lymfoblastické leukemie dětského věku a choriokarcinomu již od poloviny minulého století. Zároveň je jedním z nejpoužívanějších antirevmatik, kde je lékem volby u revmatoidní artritidy, psoriázy, systémové sklerodermie a dalších autoimunitních onemocnění. Vedlejší účinky terapie methotrexátem jsou dobře známé, avšak jejich výskyt lze jen těžko předpovědět kvůli absenci specifických markerů toxicity. Plazmatické hladiny methotrexátu jsou v onkologii monitorovány vzhledem k zavedení terapeutického monitorování hladin léčiva. Tento monitoring však nezahrnuje měření koncentrací jeho četných metabolitů. Během léčby methotrexátem lze v krevní plazmě detekovat 7-hydroxymethotrexát a 2,4-diamino-N10-methylpteroovou kyselinu, která může být dále hydroxylována a glukuronidována, čímž může vzniknout celkem pět různých plazmatických metabolitů. Cíle farmakodynamického účinku methotrexátu se nacházejí v cytoplazmě buněk, kde methotrexát podstupuje extenzivní enzymatickou polyglutamylaci. Tato intracelulární konverze udržuje léčivo v aktivní formě v buňkách a navíc zvyšuje jeho afinitu vůči cílovým enzymům. Přehledový článek popisuje farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti metabolitů methotrexátu, shrnuje problematiku dosažení terapeutických koncentrací methotrexátu v mozkomíšním moku, jako prevence leukemického poškození centrálního nervového systému a diskutuje využití karboxypeptidázy G2 v managementu akutní toxicity léčby. Publikace se také zabývá laboratorní problematikou monitorování methotrexátu a jeho metabolitů, které by v budoucnu mohly být novými biomarkery terapeutického efektu a toxicity léčby.

### Klíčová slova

methotrexát – 7-hydroxymethotrexát – toxicita – farmakokinetika – monitorování léčiv – polyglutamáty

Tato práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státní rozpočet České republiky cestou Operačního programu Výzkum a vývoj pro inovace (OP VAVPl) projektu číslo CZ.1.05/2.1.00/03.0101, projektem MŠMT – NPU I – LO1413 a grantem IGA MZČR NT14327.

This study was supported by European Regional Development Fund and the State budget of the Czech Republic for Regional Centre of Applied Molecular Oncology (RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101), by the project MEYS – NPS I – LO1413 and by IGA Czech Ministry of Health NT14327.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**Mgr. Michal Řiháček**

Oddělení laboratorní medicíny  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: michal.rihacek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 3. 2015  
Přijato/Accepted: 28. 4. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015163>

## Summary

Methotrexate is an anti-cancer drug used to treat several malignancies including pediatric acute lymphoblastic leukemia and choriocarcinoma. Despite recent advances in cancer chemotherapy, it remains a mainstay of therapy since its discovery in the early second half of the previous century. Moreover, low-dose methotrexate is a gold standard antirheumatic drug in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriasis, systemic sclerosis and other autoimmune disorders. Side effects of methotrexate treatment are well known and described; however, their occurrence may often be unpredictable due to lack of specific biomarkers of toxicity. Methotrexate plasma levels are routinely monitored by therapeutic drug monitoring, nevertheless, occurrence and concentrations of its metabolites are not measured. During methotrexate treatment 7-hydroxymethotrexate and 2,4-diamino-N10-methylpteroic acid appear in plasma. The latter can further be hydroxylated and glucuronidated resulting in five possible extracellular methotrexate metabolites. In addition, methotrexate is intracellularly converted to its active polyglutamylated forms. Therapeutic efficacy is dependent on formation of methotrexate polyglutamates as it keeps intracellular pool of the drug and enhances its affinity towards various target enzymes. In this study, we describe pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of methotrexate metabolites. We also review methotrexate blood brain barrier transport to cerebrospinal fluid regarding its use in the prevention of leukemic central nervous system involvement and management of methotrexate toxicity with the use of carboxypeptidase-G2. Finally, we discuss laboratory methods for monitoring methotrexate metabolites and benefits of simultaneous determination of methotrexate and metabolites as possible biomarkers of therapeutic efficacy and clinical toxicity.

## Key words

methotrexate – 7-hydroxymethotrexate – toxicity – pharmacokinetics – drug monitoring – polyglutamates

## Úvod

Objevení protinádorového účinku folátových antagonistů znamenalo ve 40. letech minulého století značný průlom v klasické chemoterapii [1]. Kromě methotrexátu (MTX) a jeho toxičtějšího předchůdce aminopterinu byly v té době v počátcích experimenty s antineoplastickými terapií karcinomu prostaty a hormonální terapií všeobecně [2]. V době před druhou světovou válkou byla možnost chemoterapeutické léčby omezená a zahrnovala experimenty se sloučeninami arzenu [3], vojenskými plyny (dusíkatý yperit) a dalšími látkami, u nichž však toxicita značně převyšovala terapeutický účinek [4]. Chemoterapie s použitím antifolátových léčiv dokázala jako první přivést do remise dětské onkologické pacienty s hematologickými malignitami s relativně přijatelnou toxicitou vůči zdravé tkáni [1]. Od 40. let 20. století prodělala protinádorová terapie MTX mnoho optimalizací. Zavedení terapeutického monitorování hladin (therapeutic drug monitoring – TDM) MTX, které je dnes standardem při jeho vysokodávkovém podávání, pomohlo zefektivnit nejen terapii hematologických malignit v pediatrické onkologii, ale i léčbu solidních nádorů, jako je osteosarkom a choriokarcinom. Methotrexát je také alternativou v léčbě malobuněčného karcinomu plic a lze jej využít i v paliativní chemoterapii pokročilého karcinomu žlučových cest. Kromě využití v onkologických indikacích je

MTX jedním z hlavních imunosupresiv používaných v léčbě autoimunitních chorob dětského a dospělého věku [5]. Hlavním mechanismem účinku MTX je kompetitivní inhibice dihydrofolát reduktázy (DHFR, E.C. 1.5.1.3), zkoumají se i další možné mechanismy účinku, jako je nepřímý vliv na indukci apoptózy pomocí různých tumor supresorů [6,7], snížení signalizace onkogenu B cell lymphoma 2 (BCL-2) downregulací jeho exprese [7] a snížení prozánětlivé aktivity buněk vlivem na metabolismus adenosinu a syntézu polyaminů [8–10]. Kromě DHFR a non-DHFR vázaných mechanismů účinku se zkoumá vazba MTX na epigenetiku [11,12]. Farmakodynamické účinky vykazují kromě parentální sloučeniny léčiva také metabolity MTX, které vznikají biotransformací v játrech (7-hydroxymethotrexát – 7-OH MTX) a cílových buňkách (MTX-polyglutamáty – MTX-Glu<sub>x</sub>) [13]. Zatímco MTX a hlavní metabolit 7-OH MTX jsou metabolity cirkulující především v plazmě, MTX-Glu<sub>x</sub> zůstávají intracelulárně v cílových buňkách, kde působí cytostaticky [14]. Farmakokinetika MTX v širším smyslu slova má zásadní význam v pochopení a managementu jeho toxicity [15]. Přestože je díky dlouhodobým klinickým zkušenostem a rutinnímu TDM chemoterapie MTX považována za jednu z nejbezpečnějších v dnešní době, má MTX řadu nežádoucích účinků. U nízkých dávek (do 100 mg p.o./týdně), které jsou indikovány v terapii autoimunit a v udržo-

vací protinádorové chemoterapii, převládá toxicita v gastrointestinálním traktu (střevní a hepatální) a myelosuprese, zatímco u chemoterapie vysokodávkovaným (high-dose) MTX (HD MTX) dominuje nefrotoxicita, která může v některých případech přejít až do akutního renálního selhání (extenzivněji popsáno jinde) [16]. Dalším závažným nežádoucím účinkem HD MTX je toxicita v centrálním nervovém systému (CNS) [17,18]. MTX má některé významné lékové interakce. Vzhledem k imunomodulačnímu účinku je kontraindikováno podávání vakcín. Při léčbě nesteroidními protizánětlivými léky (non-steroidal antiinflammatory drugs – NSAIDs) může dojít ke snížení renální clearance MTX a zvýšení toxicity, a to zejména u HD MTX režimů. Antibakteriální chemoterapeutika zasahující do metabolismu kyseliny listové (trimethoprim/sulfomethoxazol) mohou potenciálně zvýšit toxicitu MTX [5,19].

## Vznik a vlastnosti 7-hydroxymethotrexátu – metabolit může mít vliv na účinnost terapie

Hlavní metabolit 7-OH MTX vzniká z MTX hydroxylací (biotransformace fáze I) na pozici C7 původní sloučeniny [13]. Reakce je katalyzována enzymem aldehyd oxidázou (E.C. 1.2.3.1), která pro správnou funkci vyžaduje účast kofaktorů FAD, molybdenu a dvou FeS clusterů [20]. Aldehyd oxidáza (AO) je enzym se širokou substrátovou specifitou meta-



bolizující aldehydy, některé heterocykly a především se podílí na metabolismu mnoha léčiv (zaleplon, kofein, acyclovir a jiné), včetně cytostatik (MTX, 6-merkaptopurin). Enzym je exprimován především v játrech, přesto však byla jeho aktivita pozorována v dalších tkáních, jako jsou plíce (epitel trachey a bronchů), gastrointestinální trakt (tenké a tlusté střevo), ledviny (tubulární systém), mozková a endokrinní tkáň [20]. Konverze MTX na 7-OH MTX v cílových buňkách byla pozorována *in vitro* ve studii Newtona et al v roce 1984, přesto neexistuje dostatek novějších studií potvrzujících jejich výsledky [21]. Hladiny 7-OH MTX lze detekovat v plazmě 15 min od zahájení infuze HD MTX. Mezi 12.–24. hod obvykle převyší plazmatickou koncentraci MTX [15,22].

Suplementace kyseliny listové u revmatologických pacientů snižuje konverzi MTX na 7-OH MTX formou kompetitivní inhibice AO. Tuto vlastnost však nemá podávání kyseliny folinové (leucovorinu), který se používá jako antidotum MTX při intravenózní high-dose terapii [23]. Kromě AO se na hydroxylaci MTX pravděpodobně podílí také xanthin oxidáza (E.C. 1.17.3.2), která hraje významnou roli v metabolismu kyseliny močové. Podání allopurinolu v *in vitro* studii Chládková et al snížilo produkci 7-OH MTX v jaterních buňkách člověka o 31,5 % [24].

Metabolit 7-OH MTX má mnohonásobně nižší inhibiční aktivitu vůči DHFR než MTX a jeho vyšší koncentrace mohou způsobit nedostatečnou účinnost terapie [25]. Jedno z možných vysvětlení tohoto jevu je snížení polyglutamylace MTX v buňkách, které zajišťuje dostatečnou intracelulární koncentraci a aktivitu léčiva [25]. Enzym katalyzující přeměnu MTX na MTX-Glu<sub>x</sub> – folylpolyglutamát syntetáza (E.C. 6.3.2.17) – je schopen metabolizovat také 7-OH MTX, což naznačuje možnou interferenci mezi polyglutamylací léčiva a metabolitu [23,26,27]. Zabránění polyglutamylace MTX může mít za následek jeho nižší intracelulární koncentraci v cílových buňkách, protože volný MTX je eliminován rychleji než jeho polyglutamylované formy [23]. Interference mezi MTX a 7-OH MTX byla navíc pozorována

na úrovni folátových transportérů u nádorových buněk, kterými do nich léčivo i metabolit vstupují [28].

U revmatologických pacientů léčených MTX se sníženou tvorbou 7-OH MTX způsobenou inhibicí AO podáním kyseliny listové byla pozorována lepší klinická odpověď ve srovnání s pacienty léčenými kombinací nízkodávkového MTX a leucovorinu, který aktivitu AO neovlivňuje [23]. Snížení plazmatických hladin 7-OH MTX bylo navíc pozorováno u pacientů s revmatoidní artritidou, kterým byl k monoterapii MTX přidán cyklosporin kvůli nedostatečné odpovědi. Možným vysvětlením poměrně dobré účinnosti této kombinací terapie ve srovnání s monoterapií cyklosporinem nebo MTX je právě snížení tvorby toxického a podstatně méně aktivního metabolitu [29]. Zavedení rutinního monitorování 7-OH MTX současně s TDM MTX by mohlo poskytnout cenná klinická data při sledování terapeutického účinku a klinické toxicity léčby MTX v revmatologii i onkologii.

### Klinickou toxicitu terapie methotrexátem může ovlivnit tvorba 7-hydroxymethotrexátu

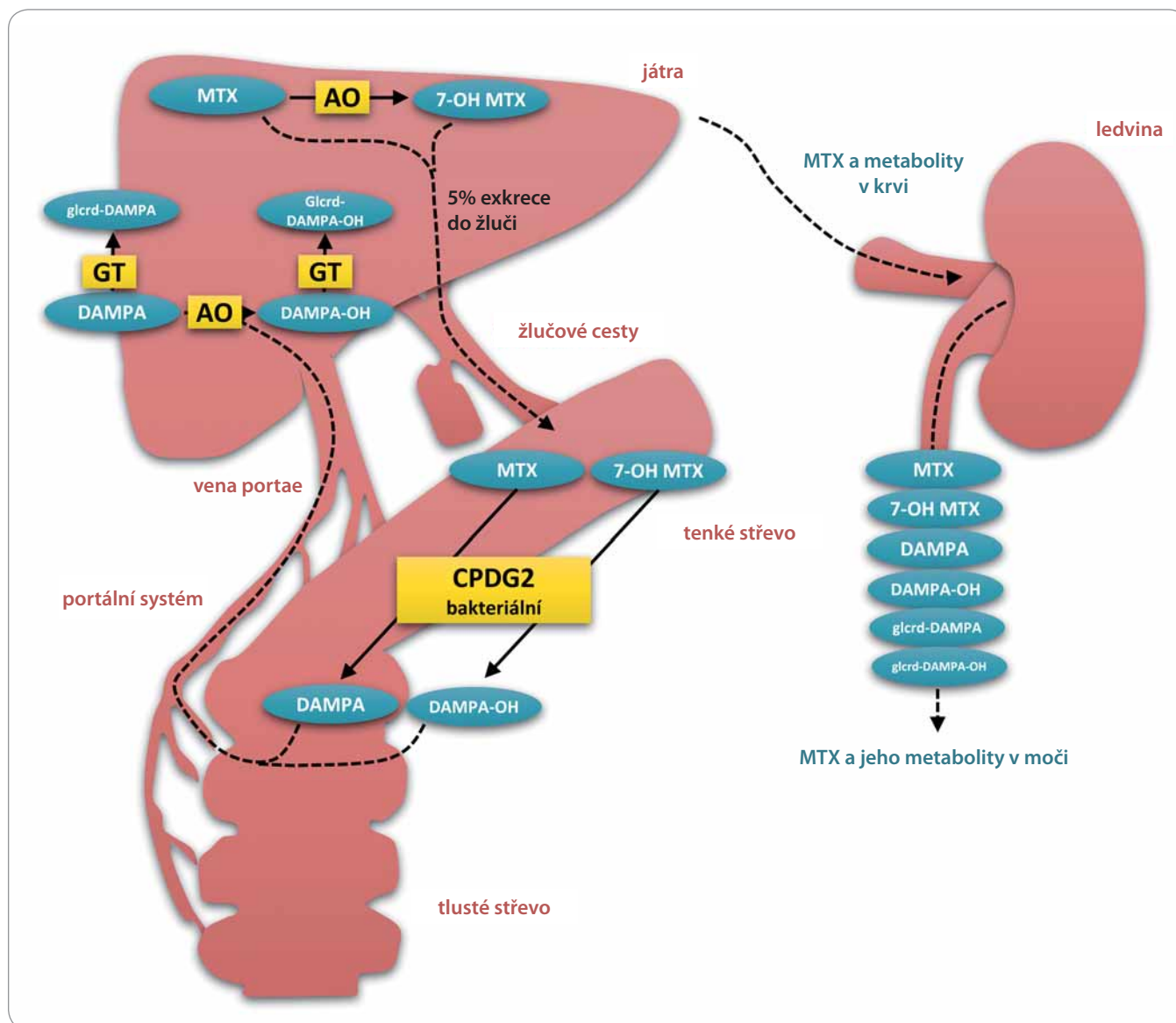
Názory na vliv 7-OH MTX na toxicitu léčby se v literatuře do určité míry rozcházejí. Ve studii Erttmanna et al byly monitorovány hladiny 7-OH MTX u sedmi dětských pacientů s osteosarkomem. U jednoho z pacientů byla pozorována výrazně snížená produkce 7-OH MTX v korelaci se závažnou klinickou toxicitou. U dalších pacientů se klinická toxicita zhoršovala v závislosti na počtu cyklů prodělané chemoterapie, což korelovalo s postupným snižováním produkce endogenního metabolitu s každým dalším cyklem. Studie navrhovala roli 7-OH MTX jako „endogenního rescue“ působku vzhledem k jeho mnohem nižší inhibiční aktivitě vůči DHFR [30]. Tento model je však v rozporu s novějšími studiemi, které potvrzují roli 7-OH MTX v manifestaci toxicity chemoterapie MTX [31,32]. Eliminace MTX i 7-OH MTX probíhá z více než 95 % ledvinami (asi 5 % je odbouráváno žlučí) [13]. Na zvířecích modelech byla prokázána značná nefrotoxicita a hepatotoxicita 7-OH MTX formou elevace la-

boratorních markerů (kreatinin, AST, ALT) a intraluminálními morfologickými změnami v ledvinných tubulech. Navíc byl prokázán značný rozdíl v LD50 mezi MTX a 7-OH MTX, kde hodnota 7-OH MTX byla 30–50krát vyšší [33,34].

Farmakokinetická studie Holmboe et al ukázala, že hladiny 7-OH MTX jsou přímo úměrné hladinám markerů hepatotoxicity. Studie zahrnovala dospělé i pediatrické pacienty s osteosarkomem léčené podle protokolů skandinávské a italské skupiny pro léčbu sarkomů zahrnujících kombinaci HD MTX s platinovými deriváty, doxorubicinem, ifosfamidem a u některých pacientů s etoposidem [32]. Podíl 7-OH MTX na nefrotoxicitě vyskytující se u pacientů léčených HD MTX protokoly se předpokládá vzhledem k jeho nižší renální clearance a rozpustnosti v moči a výsledkům pozorovaným na zvířecích modelech. Přestože se MTX uplatňuje v terapii maligních onemocnění již přes půl století, mohou se při vysokodávkových režimech objevit neočekávané nežádoucí účinky [18,35]. I proto je nutné pokračovat v hledání účinných markerů terapeutického efektu a toxicity léčby MTX [14,36]. Zvýšená tvorba nebo snížené odbourávání 7-OH MTX může potenciálně zvýšit toxicitu léčby MTX. Rutinní stanovení eliminačního profilu 7-OH MTX by mohlo poskytnout cennou informaci při diagnostice toxicity chemoterapie u onkologického pacienta a mohlo by pomoci předejít komplikacím z akumulace toxického metabolitu v organismu. Pro potvrzení tohoto předpokladu jsou však nutné další studie.

### Nové možnosti v managementu toxicity terapie methotrexátem v souvislosti s akutní renální insuficiencí

Opatření proti poškození ledvinných tubulů precipitací léčiva a pro udržení clearance, tedy kontrola diurézy s alkalizací moči, platí jak pro MTX, tak pro 7-OH MTX, protože u obou roste rozpustnost ve vodném prostředí přímo úměrně k pH [15]. V případě akutní renální insuficience, která by mohla mít za následek akumulaci léčiva v těle pacienta, lze přistoupit k hemodialýze nebo k podání karboxypeptidázy G2 (Voraxaze®),



**Obr. 1. Methotrexát a jeho metabolity.**

Methotrexát (MTX) se v játrech přeměňuje na jeho hlavní metabolit 7-hydroxymethotrexát (7-OH MTX) pomocí enzymu aldehyd oxidázy (AO). Přestože jsou hlavní cestou eliminace MTX a 7-OH MTX močové cesty, malá část MTX (a pravděpodobně i 7-OH MTX) odchází žlučí do střev. Střevní mikroflóra je schopná štěpit MTX a 7-OH MTX na 2,4-diamino-N10-methylpteroovou kyselinu (DAMPA), resp. 7-OH-DAMPA a kyselinu glutamovou. Metabolity DAMPA a 7-OH-DAMPA mohou být zpětně resorbovány a vstoupit do enterohepatální cirkulace. V játrech podléhají biotransformaci II. stupně za vzniku příslušných glukuronidů glcprd-DAMPA a glcprd-DAMPA-OH. Zpětně resorbovaná DAMPA je navíc substrátem AO a může tedy být v játrech konvertována na 7-OH-DAMPA.

což je rekombinantní bakteriální enzym, který štěpí folát a jeho analoga včetně antifolátů MTX a 7-OH MTX na inaktivní metabolity (obr. 1). Štěpení struktury MTX a 7-OH MTX probíhá v místě vazby glutamátu na zbytek struktury (pteroová kyselina) a vznikají metabolity 2,4-diamino-N10-methylpteroová kyselina (DAMPA), resp. 7-hydroxy-2,4-diamino-N10-methylpteroová kyselina (7-OH DAMPA) [13]. Karboxypeptidáza G2

(CPDG2, E.C. 3.4.17.11) se podává v jednorázové i.v. 5 min bolusové dávce 50 U.kg<sup>-1</sup> a je schopna do 15 min eliminovat více než 98 % MTX, což představuje podstatně rychlejší, šetrnější, efektivnější způsob eliminace než hemodialýza [37]. Mechanismus účinku lze připodobnit k rasburikáze (v ČR registrována jako Fasturtec®), rekombinantnímu enzymu štěpícímu kyselinu močovou, na v moči dobře rozpustný allantoin,

čehož lze využít např. v léčbě závažného akutního tumor lysis syndromu. Přípravek Voraxaze® není v ČR v současné době registrován. V nemocniční lékárně FN v Motole je však dostupná pohotovostní zásoba Voraxaze® jako antidota akutního předávkování MTX. Na lékařský předpis (žádanku) lze přípravek získat, ovšem limitující může být jeho vysoká cena [38]. Karboxypeptidáza G2 je pacienty na základě literárních údajů po-

měrně dobře tolerována, ovšem vzhledem k typu látky je nutno při opakovaných podáních očekávat nežádoucí účinky charakteru alergické reakce [39].

### **Netoxické metabolity methotrexátu vznikají i endogenně a mohou ovlivnit imunoanalytické metody používané pro rutinní TDM**

Metabolity DAMPA a 7-OH DAMPA byly vyhodnoceny jako téměř netoxické ve srovnání s MTX a 7-OH MTX. Jejich eliminace probíhá z části renální cestou a částečně dalším jaterním metabolismem, viz dále [13]. V nízkých koncentracích jsou DAMPA a 7-OH DAMPA v organismu detekovatelné po podání MTX i bez aplikace rekombinantní CPDG2. Za tvorbu DAMPA jsou pravděpodobně zodpovědné střevní bakterie, které pomocí vlastní CPDG2 metabolizují tu část MTX, která je vylučována žlučí. Vzniklý metabolit je zpětně resorbován [13,40]. V játrech je potom DAMPA, stejně jako MTX metabolizována AO na 7-OH derivát. U DAMPA a 7-OH DAMPA existuje také biotransformační fáze II, kdy jsou pomocí glukuronyl transferázy (E.C. 2.4.1.17) oba metabolity glukuronidovány [13].

Klinicky jsou netoxické metabolity MTX méně významné vzhledem k nízké plazmatické koncentraci a nízké toxicitě. Laboratorní testy však ukazují, že ve vyšších koncentracích mohou významně ovlivnit stanovení MTX pomocí imunoanalytických metod, které převažují v rutinním a statimovém TDM MTX. Al-Turkmani et al publikovali kauzistiku 18letého pacienta s osteosarkomem léčeného HD MTX (cykly pravidelných dávek 20 g MTX v 4 hod infuzích), u něhož se při šestém cyklu chemoterapie projevila akutní nefrotoxicita se závažným snížením ledvinové funkce (elevarce kreatininu z hodnoty 90,5 na 7 692  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) a vysokou plazmatickou koncentrací MTX v 72. hod po podání (350  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ). Po podání CPDG2 došlo k potížím s monitorováním MTX kvůli suspektní interferenci v analytické metodě. Po pěti dnech již bylo možné znovu monitorovat hladiny MTX a detoxifikace byla dokončena hydratací s forsírovanou diurézou. Analyzované vzorky pacienta byly následně přeměřeny metodou ka-

palinové chromatografie s detekcí, pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie pro potvrzení interference MTX a DAMPA [41]. Podobná interference mezi MTX a metabolity byla pozorována u nízkých koncentrací Klapkovou et al a shoduje se i s našimi předběžnými výsledky (dosud nepublikováno) srovnání metod rutinní imunoanalýzy a kapalinové chromatografie [42].

Tyto výsledky naznačují nepřímý klinický význam netoxických metabolitů MTX. Nedostatečná analytická specifita v měření hladin MTX může mít negativní dopad na účinnost, efektivitu a toxicitu terapie. Nové metody umožňující simultánní analýzu MTX a jeho metabolitů bez vzájemné interference by mohly pomoci dále objasnit tuto problematiku.

### **Methotrexát v profylaxi leukemického CNS postižení – lumbální punkce nebo vysoké dávky a přestup přes hematolymphovaskulární bariéru?**

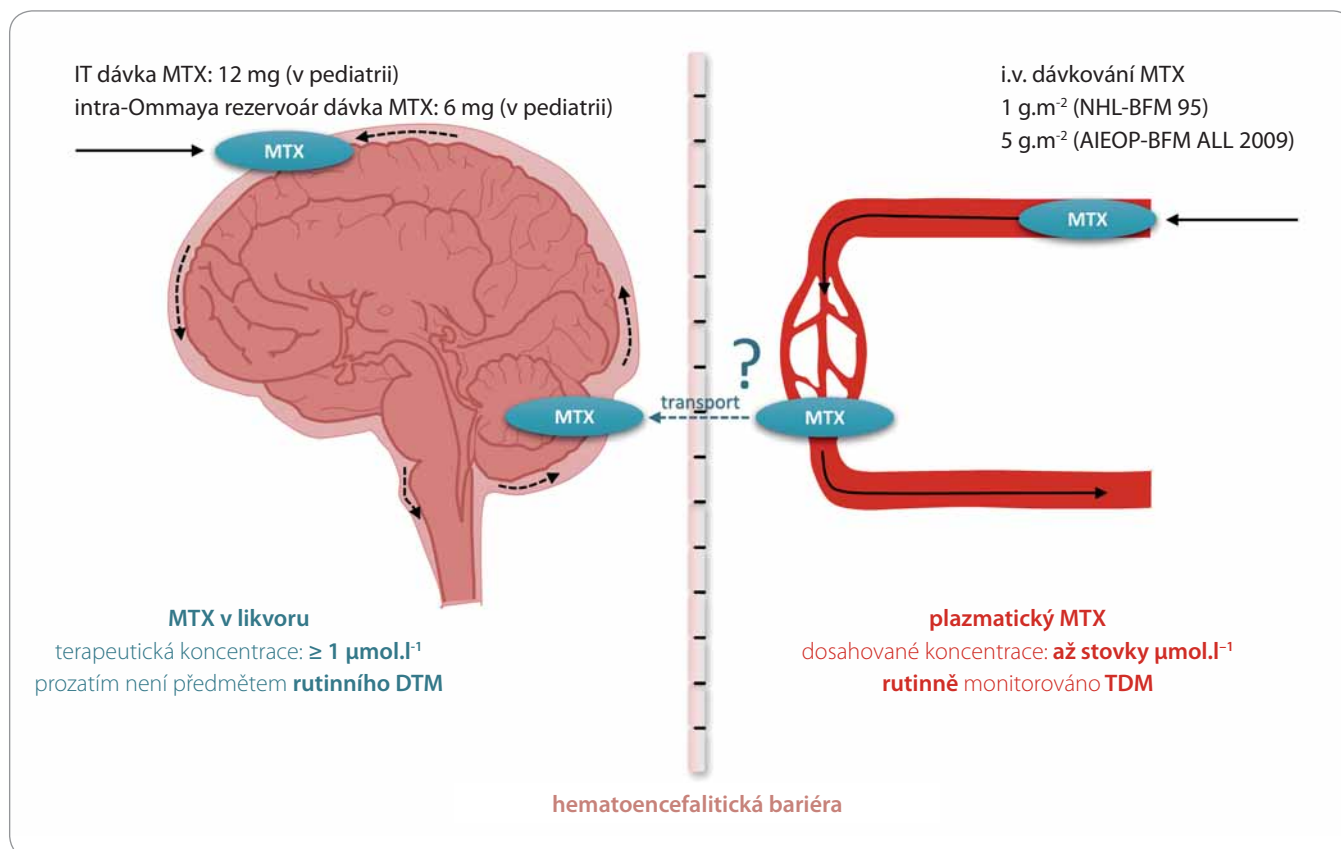
Na základě fyzikálních vlastností lze MTX klasifikovat mezi spíše polární molekuly, pro které je charakteristická nízká penetrance přes hematoencefalickou bariéru (HEB). Systém HEB slouží k ochraně mozku před influxem různých plazmatických látek a xenobiotik s potenciální neurotoxitou a zajišťuje tím stabilní složení likvoru. Hematoencefalickou bariéru tvoří endotelové buňky s těsnými spoji (tight junctions) hustých sítí mozkových kapilár, které exprimují četné efluxní transportéry, které byly asociovány s rezistencí buněk vůči léčivům (P-glykoprotein, ABC-transportéry atd.) [43]. Navzdory spíše polární vlastnostem prochází MTX částečně přes HEB do subarachnoidálního prostoru u pacientů podstupujících HD MTX chemoterapii [44,45].

CNS je jedním z hlavních míst potenciální infiltrace leukemických buněk u akutní lymfoblastické leukemie (ALL) a non-hodgkinských lymfomů (NHL). Potřeba preventivního opatření proti CNS relapsu, který ve většině případů ALL předchází relapsu dřeňovému, vedla v 60. letech 20. století k experimentálnímu ozařování krania a páteře u pacientů s ALL. Později byla zavedena kombinace intratekálního (IT) po-

dání chemoterapeutik se sníženými dávkami záření, které způsobovaly pozdní následky zejména u dětských pacientů. Od 70. let 20. století byly dále snižovány dávky záření a častěji se přistupovalo k profylaktickému podávání cytostatik do mozkomíšního moku. Od minulých dekád se dětské pacienty ve většině případů neozařují. V profylaxi se IT podává MTX v kombinaci s dalšími cytostatiky pro jeho výrazně nižší toxicitu vůči zdravé mozkové tkáni [46].

Některé studie zacházejí v optimalizaci prevence leukemického postižení CNS ještě dále. Niemann et al monitorovali hladiny MTX v mozkomíšním moku odebraném před administrací IT MTX u 70 pediatrických pacientů s ALL a NHL (8–24 hod po započetí i.v. HD MTX infuze v dávkách 5 g. $\text{m}^{-2}$  u ALL a 1 g. $\text{m}^{-2}$  u NHL) [44]. Bylo zkoumáno překročení antileukemické koncentrace 1  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ , která byla dříve stanovena jako dostatečná pro potlačení rizika CNS relapsu (graficky zpracováno v obr. 2) [45]. Hladina MTX  $\geq 1 \mu\text{mol.l}^{-1}$  byla pozorována u 81,2 % pacientů [44]. Zajímavé je, že v souladu s dalšími publikovanými výsledky byl signifikantní věk pacientů. Pacienti nad sedm let akumulovali MTX v mozkomíšním moku více než mladší pacienti. Diskutován je vliv snižování clearance MTX s věkem pacientů [44,45]. K likvorovým koncentracím MTX u dospělých pacientů s ALL a NHL nejsou v dostupné literatuře relevantní citace.

Terapeutických hladin v likvoru lze tedy dosáhnout dvěma způsoby. IT aplikace MTX do mozkomíšního moku se může jevit jako jistější alternativa aplikace HD MTX i.v. dávky s předpokladem dostatečného průchodu MTX hematolymphovaskulární bariérou. U pediatrických pacientů zahrnuje provedení lumbální punkce lokální, v některých případech i celkovou anestezii a může být pro dítě značně zatěžujícím a traumatizujícím základem s řadou potenciálních komplikací. Snížení frekvence IT aplikací MTX s předpokladem dostatečné IT koncentrace po HD MTX infuzi naproti tomu vyžaduje obsáhlá klinická a farmakologická data zahrnující dlouhodobé monitorování hladin MTX v mozkomíšním moku, která by byla pilířem pro stanovení nového terapeutického postupu.



Obr. 2. Methotrexát v mozkomíšním moku.

Terapeutické koncentrace methotrexátu (MTX) v likvoru lze dosáhnout intratekálním (IT) podáním cytostatika při lumbální punkci nebo v nižší dávce intraventrikulární aplikací do Ommaya rezervoáru pro chronické IT aplikace. Při prevenci leukemického postižení CNS v pediatrické onkologii byla stanovena cílová koncentrace MTX vyšší než  $1 \mu\text{mol.l}^{-1}$ . Pomocí kapalinové chromatografie s detekcí hmotnostní spektrometrií byly ve studii Niemann et al měřeny likvorové koncentrace MTX před jeho IT aplikací u pediatrických pacientů s ALL a více než 80 % pacientů dosahovalo cílových hodnot. Lze tedy předpokládat dostatečný přestup MTX z krve do subarachnoidálního prostoru přes hematoencefalickou bariéru u těchto pacientů [45].

### Polyglutamylace methotrexátu je klíčová pro udržení terapeutických koncentrací a zvyšuje jeho antirevmatické účinky

Kromě extenzivní jaterní biotransformace a střevní konverze MTX je významnou kapitolou také jeho intracelulární metabolismus. Extracelulární MTX vstupuje do buňky přes přenašeč redukovaného folátu (reduced folate carrier – RFC) a folátový receptor (folate binding protein – FBP), membránové přenašeče, jejichž přirozeným substrátem je folát, resp. jeho redukované plazmatické formy [47,48]. Oba přenašeče zajišťují obousměrný přenos folátů a příbuzných sloučenin včetně MTX přes cytoplazmatickou membránu buněk. Defekt funkce folátových přenašečů může vyústit v poruchu buněčné funkce a je zároveň potenciálním místem

vzniku rezistence na léčbu MTX [49,50]. Aby se zabránilo úniku folátu a MTX z intracelulární tekutiny, dochází k jejich enzymatické polyglutamylaci, při které se na karboxylový konec glutamátu parentální sloučeniny připojuje další glutamát. Takto vznikají sloučeniny se 2–7 glutamátovými zbytky (folát-Glu<sub>2-7</sub> a MTX-Glu<sub>2-7</sub>). Tento proces je plně reverzibilní. Hydrolyzu peptidových vazeb mezi glutamáty katalyzuje enzym gamma-glutamyl hydroláza (GGH, E.C. 3.14.19.9) [51].

V revmatologické literatuře je molekula MTX již delší dobu označována jako proléčivo, které je až po vstupu do buňky a intracelulární konverzi aktivováno [52,53]. Toto označení je právě v revmatologii výstižné, protože koncentrace aktivních MTX polyglutamatů převyšují koncentrace volného léčiva v cytoplazmě buněk [54]. Polyglutamyl-

lované formy MTX navíc mnohem výrazněji než volný MTX blokují odbourávání 5-aminoimidazol-4-carboxamid ribonucleotidu (AICAR) inhibicí enzymu AICAR transferázy. Zvýšení koncentrací AICAR následně vede ke sníženému odbourávání adenosinu, který se váže na adenosinové receptory (především A2A) imunitních buněk a působí protizánětlivě [8,55]. Podobně výraznější inhibiční aktivitu mají polyglutamáty MTX vůči thymidylát syntáze (E.C. 2.1.1.45), enzymu, který přeměňuje pyrimidinové deoxyribonukleotidy a podílí se tak na syntéze DNA [56]. V lidských nádorových buňkách karcinomu prsu se navíc prodlužovala intracelulární retence a poločas disociace komplexu MTX a DHFR přímo úměrně délce řetězce glutamátových reziduí jednotlivých polyglutamatů [57].



Dosavadními imunoanalytickými metodami, které jsou určené pro rutinní monitorování plazmatických hladin MTX, nelze žádný z jeho metabolitů včetně MTX-Glu<sub>x</sub> monitorovat. Celkovou koncentraci intracelulárních polyglutamátů je možné stanovit imunoanalyticky až po jejich *in vitro* konverzi rekombinantní GGH na volný MTX. Stanovení koncentrací jednotlivých polyglutamátů vyžaduje pokročilou instrumentaci (nejčastěji chromatografické metody s detekcí pomocí hmotnostní spektrometrie) [58,59]. Koncentrace jednotlivých MTX polyglutamátů jsou závislé na dávce a způsobu podání MTX a mohou být interindividuálně variabilní, což je jednou z možných příčin různé terapeutické odpovědi revmatologických pacientů na léčbu [53,60]. Jak již bylo zmíněno, polyglutamylace zásadně mění farmakodynamické vlastnosti MTX, a proto by doplnění rutinního TDM MTX o stanovení hladin intracelulárních polyglutamátů mohlo být přínosem v monitorování závislosti dávky, koncentrace, terapeutického účinku a toxicity léčiva.

## Závěr

Methotrexát zůstává i po 70 letech v klinické praxi lékem se širokým spektrem využití zejména v léčbě autoimunitních onemocnění a malignit. V onkologii jej lze považovat za relativně bezpečné chemoterapeutikum vzhledem k dlouhodobé optimalizaci terapeutických protokolů a rutinnímu TDM. Farmakokinetické vlastnosti základního MTX jsou lékařům dnes poměrně dobře známé, méně však jeho komplikovaná biotransformace a množství aktivních metabolitů. Dnes jsme již schopni pomocí pokročilých laboratorních technik stanovit i nízké koncentrace intracelulárních polyglutamátů, jejichž koncentrace může mít vliv na účinnost léčby, přesto však zůstává zlatým standardem při TDM stanovení volného MTX. Proti zavedení takových metod do laboratorní diagnostiky hovoří jejich vysoká cena a požadavky na odbornou obsluhu. Přesto však díky nim získáváme nové cenné informace o farmakologických vlastnostech MTX. Jejich zavedení do praxe může pomoci dále optimalizovat efektivitu léčby a upevnit tak postavení MTX v onkologii a pře-

devším revmatologii, ve které je stále díky pozitivnímu poměru terapeutického účinku a toxicity i nízké ceně zlatým standardem.

## Literatura

- Farber S, Diamond K, Mercer R et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238(23): 787–793.
- Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Arch Surg* 1941; 43(2): 209–223.
- Forkner CE, McNair S. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. Preliminary report. *JAMA* 1931; 95(1): 3–5.
- DeVita VT Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68(21): 8643–8653. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
- Drugs.com [homepage on the Internet]. The American Society of Health-System Pharmacists, USA; c2004–2014 [updated 2012 October 31; cited 2015 March 21]. Available from: www.drugs.com.
- Spurlock CF 3rd, Aune ZT, Tossberg JT et al. Increased sensitivity to apoptosis induced by methotrexate is mediated by JNK. *Arthritis Rheum* 2011; 63(9): 2606–2616. doi: 10.1002/art.240457.
- Floros KV, Talieri M, Scorilas A. Topotecan and methotrexate alter expression of the apoptosis-related genes BCL2, FAS and BCL2L12 in leukemic HL-60 cells. *Biol Chem* 2006; 387(12): 1629–1633.
- Haskó G, Linden J, Cronstein B et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7(9): 759–770. doi: 10.1038/nrd2638.
- Nesher G, Osborn TG, Moore TL. In vitro effects of methotrexate on polyamine levels in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(4): 395–399.
- Nesher G, Osborn TG, Moore TL. Effect of treatment with methotrexate, hydroxychloroquine, and prednisone on lymphocyte polyamine levels in rheumatoid arthritis: correlation with the clinical response and rheumatoid factor synthesis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(4): 343–347.
- Neradil J, Pavlasova G, Veselska R. New mechanisms for an old drug: DHFR- and non-DHFR-mediated effects of methotrexate in cancer cells. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2587–2592. doi: 10.14735/amko20122587.
- Plant D, Wilson AG, Barton A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(6): 329–337. doi: 10.1038/nrrheum.2014.16.
- Widemann BC, Sung E, Anderson L et al. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2, 4-diamino-N(10)-methylptericoic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294(3): 894–901.
- Valik D, Radina M, Sterba J et al. Homocysteine: exploring its potential as a pharmacodynamic biomarker of antifolate chemotherapy. *Pharmacogenomics* 2004; 5(8): 1151–1162.
- Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11(6): 694–703.
- Řiháček M, Řiháček I, Zdražilová-Dubská L et al. Methotrexate update 2014: 70 years in autoimmunity and cancer treatment. *Česk Pediatr* 2014; 69(3): 161–167.
- Slaný J. Vysokodávkový methotrexát – nežádoucí účinky léčby. *Klin Onkol* 1993; 6(6): 163–167.
- Valik D, Zapletal O, Demlová R. Significant and unexpected toxicity in a child treated with high-dose therapy with methotrexate – past questions remaining unanswered. *Klin Onkol* 2002; 15(6): 230–233.
- Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2010; 37(7): 1416–1421. doi: 10.3899/jrheum.090153.
- Pryde DC, Dalvie D, Hu Q et al. Aldehyde oxidase: an enzyme of emerging importance in drug discovery. *J Med Chem* 2010; 53(24): 8441–8460. doi: 10.1021/jm100888d.
- Newton PA, Blakley RL. 7-Hydroxymethotrexate formation in a human lymphoblastic cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122(3): 1212–1217.
- Collier CP, MacLeod SM, Soldin SJ. Analysis of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate by high-performance liquid chromatography and preliminary clinical studies. *Ther Drug Monit* 1982; 4(4): 371–380.
- Baggott JE, Morgan SL. Methotrexate catabolism to 7-hydroxymethotrexate in rheumatoid arthritis alters drug efficacy and retention and is reduced by folic acid supplementation. *Arthritis Rheum* 2009; 60(8): 2257–2261. doi: 10.1002/art.24685.
- Chládek J, Martinková J, Sisera L. An in vitro study on methotrexate hydroxylation in rat and human liver. *Physiol Res* 1997; 46(5): 371–379.
- Fotoohi K, Jansen G, Assaraf YG et al. Disparate mechanisms of antifolate resistance provoked by methotrexate and its metabolite 7-hydroxymethotrexate in leukemia cells: implications for efficacy of methotrexate therapy. *Blood* 2004; 104(13): 4194–4201.
- Rhee MS, Galivan J. Conversion of methotrexate to 7-hydroxymethotrexate and 7-hydroxymethotrexate polyglutamates in cultured rat hepatic cells. *Cancer Res* 1986; 46(8): 3793–3797.
- McGuire JJ, Hsieh P, Bertino JR. Enzymatic synthesis of polyglutamate derivatives of 7-hydroxymethotrexate. *Biochem Pharmacol* 1984; 33(8): 1355–1361.
- Lankelma J, van der Klein E, Ramaekers F. The role of 7-hydroxymethotrexate during methotrexate anti-cancer therapy. *Cancer Lett* 1980; 9(2): 133–142.
- Fox RI, Morgan SL, Smith HT et al. Combined oral cyclosporin and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxymethotrexate levels when compared with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(8): 989–994.
- Erttmann R, Bielack S, Landbeck G. 7-Hydroxy-methotrexate and clinical toxicity following high-dose methotrexate therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985; 109(1): 86–88.
- Smeland E, Fuskevag OM, Nymann K et al. High-dose 7-hydroxymethotrexate: acute toxicity and lethality in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37(5): 415–422.
- Holmboe L, Andersen AM, Morkrid L et al. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(1): 106–114. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x.
- Smeland E, Bremnes RM, Andersen A et al. Renal and hepatic toxicity after high-dose 7-hydroxymethotrexate in the rat. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34(2): 119–124.
- Fuskevag OM, Kristiansen C, Lindal S et al. Maximum tolerated doses of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate in a model of acute toxicity in rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46(1): 69–73.
- Valik D, Sterba J, Bajcirova V et al. Severe encephalopathy induced by the first but not the second course of high-dose methotrexate mirrored by plasma homocysteine elevations and preceded by extreme differences in pretreatment plasma folate. *Oncology* 2005; 69(3): 269–272.

36. Demlova R, Radina M, Sterba J et al. Foláty: fyziologie, metabolismus a mechanismus rezistence na jejich antagonisty. *Klin Onkol* 2004; 17(6): 185–189.
37. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100(10): 2222–2232.
38. Nemlek.cz [internetová stránka]. Sekce nemocničních lékárníků, Česká Republika; c2015 [aktualizováno 8. srpna 2010; citováno 22. března 2015]. Dostupné z: [www.nemlek.cz](http://www.nemlek.cz).
39. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005; 92(3): 480–487.
40. Donehower RC, Hande KR, Drake JC et al. Presence of 2,4-diamino-N10-methylpteroic acid after high-dose methotrexate. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26(1): 63–72.
41. Al-Turkmani MR, Law T, Narla A et al. Difficulty measuring methotrexate in a patient with high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Clin Chem* 2010; 56(12): 1792–1794. doi: 10.1373/clinchem.2010.144824.
42. Klapkova E, Kukacka J, Kotaska K et al. The influence of 7-OH methotrexate metabolite on clinical relevance of methotrexate determination. *Clin Lab* 2011; 57(7–8): 599–606.
43. Miller DS, Nobmann SN, Gutmann H et al. Xenobiotic transport across isolated brain microvessels studied by confocal microscopy. *Mol Pharmacol* 2000; 58(6): 1357–1367.
44. Niemann A, Mühlisch J, Frühwald M C et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate in cerebrospinal fluid after systemic high-dose infusion in children: can the burden of intrathecal methotrexate be reduced? *Therapeutic Drug Monitoring* 2010; 32(4): 467–475. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181e5c6b3.
45. Jonsson P, Hoglund P, Wiebe T et al. Methotrexate concentrations in cerebrospinal fluid and serum, and the risk of central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Anticancer Drugs* 2007; 18(8): 941–948.
46. Hudson MM, Link MP, Simone JV. Milestones in the curability of pediatric cancers. *J Clin Oncol* 2014; 32(23): 2391–2397. doi: 10.1200/JCO.2014.55.6571.
47. Bosson G. Reduced folate carrier: biochemistry and molecular biology of the normal and methotrexate-resistant cell. *Br J Biomed Sci* 2003; 60(2): 117–129.
48. Deutsch JC, Elwood PC, Portillo RM et al. Role of the membrane-associated folate binding protein (folate receptor) in methotrexate transport by human KB cells. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274(2): 327–337.
49. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R et al. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet* 2009; 85(3): 354–363. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.08.005.
50. Zhao R, Assaraf YG, Goldman ID. A reduced folate carrier mutation produces substrate-dependent alterations in carrier mobility in murine leukemia cells and methotrexate resistance with conservation of growth in 5-formyltetrahydrofolate. *J Biol Chem* 1998; 273(14): 7873–7879.
51. Panetta JC, Wall A, Pui CH et al. Methotrexate intracellular disposition in acute lymphoblastic leukemia: a mathematical model of gamma-glutamyl hydrolase activity. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2423–2429.
52. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest* 1985; 76(3): 907–912.
53. Dervieux T, Furst D, Lein DO et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9): 2766–2774.
54. Meesters RJ, den Boer E, de Jonge R et al. Assessment of intracellular methotrexate and methotrexate-polyglutamate metabolite concentrations in erythrocytes by ultrafast matrix-assisted laser desorption/ionization triple quadrupole tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2011; 25(20): 3063–3070. doi: 10.1002/rcm.5202.
55. Allegra CJ, Drake JC, Jolivet J et al. Inhibition of phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide transformylase by methotrexate and dihydrofolic acid polyglutamates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(15): 4881–4885.
56. Allegra CJ, Chabner BA, Drake JC et al. Enhanced inhibition of thymidylate synthase by methotrexate polyglutamates. *J Biol Chem* 1985; 260(17): 9720–9726.
57. Jolivet J, Chabner BA. Intracellular pharmacokinetics of methotrexate polyglutamates in human breast cancer cells. Selective retention and less dissociable binding of 4-NH<sub>2</sub>-10-CH<sub>3</sub>-pteroylglutamate<sub>4</sub> and 4-NH<sub>2</sub>-10-CH<sub>3</sub>-pteroylglutamate<sub>5</sub> to dihydrofolate reductase. *J Clin Invest* 1983; 72(3): 773–778.
58. Hroch M, Tukova J, Dolezalova P et al. An improved high-performance liquid chromatography method for quantification of methotrexate polyglutamates in red blood cells of children with juvenile idiopathic arthritis. *Biopharm Drug Dispos* 2009; 30(3): 138–148.
59. van Haandel L, Becker ML, Williams TD et al. Measurement of methotrexate polyglutamates in human erythrocytes by ion-pair UPLC-MS/MS. *Bioanalysis* 2011; 3(24): 2783–2796.
60. Becker ML, van Haandel L, Gaedigk R et al. Analysis of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with juvenile idiopathic arthritis: effect of route of administration on variability in intracellular methotrexate polyglutamate concentrations. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1803–1812. doi: 10.1002/art.27434.

# Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limitace, bariéry a druhy paliativní péče

## Early Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care – Benefits, Limitations, Barriers and Types of Palliative Care

Sochor M.<sup>1</sup>, Sláma O.<sup>2</sup>, Loučka M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>2</sup> Ambulance podpůrné a paliativní péče, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Centrum paliativní péče, Praha

### Souhrn

Pacienti s pokročilými nádory trpí řadou tělesných symptomů a psychickým distresem, které negativně ovlivňují kvalitu života (quality of life – QOL). Paliativní péče je orientována na prevenci a léčbu utrpení a zlepšení QOL pacientů s pokročilým nevléčitelným onemocněním. V onkologii je tradičně vnímána jako léčba po ukončení protinádorové terapie. V posledních letech se stále více rozvíjí koncept časné integrace paliativní péče do standardní onkologické praxe. V literatuře existuje množství dat podporujících koncept současné aplikace paliativní a onkologické péče. Časná integrace paliativní péče prokázala benefit v oblasti QOL, nálady, symptomů, čerpání zdravotní péče a celkového přežití. V přehledovém článku shrnujeme publikovaná data o přínosu a úskalích časně integrace paliativní péče. Dále je zmíněn model obecné a specializované paliativní péče integrované do onkologické praxe, jejich rozdíly a konsekvence.

### Klíčová slova

paliativní péče – podpůrná péče – onkologie – pokročilé nádory – přežití – kvalita života

### Summary

Patients with advanced cancer experience a significant number of physical symptoms and psychological distress, which worsen their quality of life (QOL). Palliative care is oriented to prevent and relieve suffering and promote QOL of patients with advanced cancer. In oncology, the role of palliative care is traditionally perceived to be the treatment after the antineoplastic therapy is finished. A concept of early integration of palliative care into standard oncology practice has been recently introduced. There is a lot of data supporting this concept of parallel application of both oncology care and palliative care. Early palliative care has been shown to provide benefits in QOL, mood, symptoms, health care utilization and survival. In this review, we summarize published data about benefits and difficulties of early palliative care. We also discuss the model of general and specialized palliative care integrated into oncological practice, their differences and consequences.

### Key words

palliative care – supportive care – oncology – advanced cancer – survival – quality of life

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**MUDr. Marek Sochor**

Komplexní onkologické centrum  
Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Husova 10

460 63 Liberec

e-mail: sochor.marek73@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 9. 2014

Přijato/Accepted: 14. 3. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015171>

## Úvod

Paliativní péče (palliative care – PC) je v onkologii tradičně chápána jako přístup, který je indikován v pozdních stádiích nemoci po ukončení protinádorové terapie. V posledním desetiletí však vzrůstá evidence o pozitivním vlivu časného zahájení PC současně se standardní onkologickou léčbou (early integration of palliative care – EPC) [1]. Dochází tak k posunu ve významu a vnímání konceptu PC. PC začíná být chápána jako důsledná prevence a léčba všech symptomů ovlivňujících kvalitu života (quality of life – QOL) a utrpení, a to po celou dobu života s nevléčitelnou nemocí, v průběhu protinádorové léčby i po jejím ukončení. Bylo publikováno několik studií, které prokázaly, že EPC vede ke zlepšení QOL, lepší kontrole symptomů, racionálnějšímu čerpání zdravotní péče a prodloužení života v lepší kvalitě [2]. EPC má pozitivní vliv i na pacientovy blízké a pečující. náš přehledový článek shrnuje data o časně integraci PC do onkologie a promýšlí způsoby, jak zlepšit dostupnost PC v onkologické praxi.

## Důvody pro integraci PC do onkologie (tab. 1)

Bolest a ostatní tělesné symptomy jsou významnou determinantou QOL. Z dostupných studií vyplývá, že léčba bolesti a ostatních symptomů není, i přes současné možnosti, dostatečná a velká část onkologických pacientů zbytečně trpí [3,4]. Vedle tělesných symptomů je

QOL ovlivněna také psychickými symptomy a chorobami. Do komplexního pojetí dále musíme zahrnout sociální, spirituální a existenciální faktory [5]. Všechny tyto složky poté formují prožívání života s nevléčitelnou nemocí a vyrovnání se s touto situací (coping). Pro psychické symptomy platí podobné zásady jako pro symptomy tělesné. Adekvátní léčba všech symptomů a složek utrpení vyžaduje správné hodnocení, dostatek času a zkušenosti. Zásadně důležitým faktorem pro stanovení plánu PC je pacientovo správné pochopení vlastního zdravotního stavu, tedy diagnózy, předpokládané prognózy a možného přínosu a rizik protinádorové léčby. Řada studií naznačuje, že onkologové v rutinní praxi své pacienty o předpokládané prognóze neinformují nebo odhad délky přežití a přínosu protinádorové léčby výrazně nadhodnocují [6–9]. Důvodem může být snaha pacienta pozitivně namotivovat k onkologické léčbě a minimalizovat traumatický dopad nepříznivé prognostické informace na pacienta a jeho rodinu.

Z výše uvedeného vyplývá, že úroveň komunikace o diagnóze a prognóze, kvalita léčby tělesných symptomů a úroveň psychické a sociální podpory, které jsou pacientům poskytovány v rámci rutinní onkologické péče, často nejsou optimální. Příčinou mohou být nedostatečné znalosti a praktické dovednosti, nedostatek času, nedostupnost ostatních nelékařských profesí (např. psychologa nebo pastoračního pracovníka)

a nízká priorita, která je otázkám PC ze strany klinických onkologů věnována. Větší integrace PC do standardní onkologické péče je pokusem, jak tyto překážky překonat.

## Publikovaná data o přínosu časného zapojení PC (tab. 2)

V posledních letech bylo publikováno několik prospektivních randomizovaných studií s kvalitní metodologií a statistickou silou k průkazu benefitu EPC. Za nejvýznamnější považujeme studie Temelové, Bakitase a Zimmermannové [10–12].

Studie Bakitase et al [11] byla první prospektivní randomizovanou studií provedenou na výlučně onkologické populaci s propracovanou a kvalitní metodologií. Projekt nazvaný ENABLE (Education, Nurture, Advice, Before Life Ends) randomizoval 312 pacientů s metastatickými nádory k běžné péči a běžné péči kombinované s paliativní intervencí vedené sestrami specialista. V rámci paliativní intervence vedly sestry telefonické rozhovory zaměřené na edukaci a řešení problémů vztahujících se ke komunikaci, sociální podpoře, symptomům a plánování péče na konci života. Pacienti a pečující byli následně zváni k měsíčním návštěvám u paliativního specialisty. Studie prokázala vyšší QOL ( $p = 0,02$ ), nižší intenzitu symptomů ( $p = 0,06$ ) a sníženou depresi ( $p = 0,02$ ) v paliativní oproti kontrolní skupině. V intervenční skupině byl také zaznamenán nesignifikantní trend k prodloužení přežití (14 vs. 8,5 měsíce,  $p = 0,14$ ).

Temelová et al [10] randomizovali pacienty s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (non small cell lung cancer – NSCLC) k běžné péči a běžné péči s časnou specializovanou PC. Do studie bylo zařazeno 151 pacientů. Po 12 týdnech měli pacienti s EPC signifikantně lepší QOL ( $p = 0,03$ ), byli méně depresivní a měli lepší náladu ( $p = 0,01$ ). Pacienti v EPC skupině lépe porozuměli prognóze a volili méně často chemoterapii na konci života (9 vs. 50 %,  $p = 0,02$ ), faktor, který může být zodpovědný za delší přežití. I přes menší agresivitu péče ( $p = 0,05$ ) bylo přežití v intervenční skupině delší (11,6 vs.

Tab. 1. Možné vztahy mezi intervencemi časně PC a klinickými výsledky.

| Intervence                                                            | Ovlivněné determinanty        | Zdravotní rozhodování | Důsledek |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
| týmový přístup, rozhodovací proces, edukace/podpora                   | QOL, fyzické symptomy, nálada | protinádorová terapie | přežití  |
| cíle péče: fyzické, psychické, sociální, spirituální, etické/ /právní | znalost onemocnění a prognózy | péče na konci života  |          |
| podpora rodiny a pečujících                                           | vyrovnání se s nemocí         |                       |          |

PC – paliativní péče, QOL – kvalita života



Tab. 2. Publikované studie o časně PC spolu se standardní péčí.

| Studie                | Populace                                                                                                                                      | Intervence                                                                          | Výsledky                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brumley et al [23]    | 298 ambulantních pacientů s prognózou < 1 rok života a recentní hospitalizací nebo návštěvou pohotovostí, zahrnuto 138 onkologických pacientů | obvyklá péče + domácí multidisciplinární PC vs. obvyklá péče                        | pacienti v PC větvi měli méně návštěv pohotovostí ( $p = 0,01$ ), hospitalizací ( $p < 0,001$ ), nižší cenu za péči ( $p = 0,004$ ) a častěji umírali doma ( $p < 0,001$ ), nebyl rozdíl ve využití hospice                |
| Gade et al [24]       | 517 pacientů s nevyléčitelnými nemocemi a prognózou > 1 rok života, zahrnuto 159 onkologických pacientů                                       | obvyklá péče + konzultace multidisciplinárního PC týmu vs. obvyklá péče             | pacienti v PC větvi udávali větší spokojenost s léčbou ( $p < 0,001$ ), méně hospitalizací (vč. JIP) ( $p = 0,04$ ), nižší cenu za péči ( $p = 0,001$ ), nebyl rozdíl ve využití hospice, kontrole symptomů, QOL a přežití |
| Bakitas et al [11]    | 322 pacientů s pokročilým nádorem a prognózou do 1 roku života                                                                                | obvyklá péče + telefonické konzultace specializovanými PC sestrami vs. obvyklá péče | pacienti v PC větvi udávali vyšší QOL ( $p = 0,02$ ) a lepší náladu ( $p = 0,02$ ), nebyl rozdíl v kontrole symptomů a hospitalizacích                                                                                     |
| Temel et al [10]      | 151 pacientů s čerstvě diagnostikovaným metastatickým karcinomem plic                                                                         | obvyklá péče + ambulantní multidisciplinární PC vs. obvyklá péče                    | pacienti v PC větvi měli vyšší QOL ( $p = 0,03$ ), méně deprese ( $p = 0,01$ ), menší agresivitu péče na konci života ( $p = 0,05$ ) a delší přežití ( $p = 0,02$ )                                                        |
| Zimmermann et al [45] | 442 pacientů s metastatickými nádory a prognózou mezi 6 měsíci až 2 roky                                                                      | obvyklá péče + časná ambulantní PC vs. obvyklá péče a rutinní PC                    | pacienti s časnou PC měli vyšší spokojenost s léčbou ( $p < 0,001$ ), vyšší QOL ( $p = 0,008$ ), méně symptomů ( $p = 0,05$ )                                                                                              |

JIP – jednotka intenzivní péče, PC – paliativní péče, QOL – kvalita života

8,9 měsíce,  $p = 0,02$ ). Tato studie prokázala významný přínos EPC, kdy i přes nižší agresivitu léčby měli pacienti delší přežití při zachování vyšší QOL a lepší náladě. Předchozí data ukazují na to, že QOL a depresivita jsou nezávislé prediktory přežití u pacientů s NSCLC [13,14].

Studie Zimmermannové et al byla clusterová randomizovaná studie u pacientů s pokročilými malignitami různého původu (plicní, gastrointestinální, prsou, genitourinární a gynekologické) [12]. Jednalo se o pacienty s předpokládanou délkou života mezi 6 a 24 měsíci a randomizováni byli poměrem 1 : 1 do standardní onkologické péče anebo k péči paliativním týmem. Byly hodnoceny: QOL, symptomy, spokojenost s péčí vstupně a poté měsíčně po dobu čtyř měsíců. Primárním výsledkem bylo hodnocení změn QOL měřené tři měsíce od randomizace. Sekundárním výsledkem byla potom změna QOL ve čtyřech měsících od randomizace a ostatních parametrů ve třech a čtyřech měsících. Do studie bylo zařazeno 461 pacientů, celkem 393 z nich vyplnilo alespoň jeden kontrolní dotazník. Ve třech měsí-

cích od randomizace byl patrný nesignifikantní trend ke zlepšení QOL ( $p = 0,07$ ) a signifikantní změna v QOL na jeho konci ( $p = 0,05$ ) a spokojenosti s léčbou ( $p = 0,0003$ ) ve prospěch paliativní skupiny. Symptomy nevykazovaly ve třech měsících změnu. Ve čtyřech měsících byl signifikantní rozdíl ve zlepšení všech parametrů ve prospěch paliativní skupiny.

Ke zhodnocení evidence o přínosu EPC bylo v posledních letech publikováno několik metaanalýz, které svými výsledky podpořily koncept EPC. Publikované studie, jejich metaanalýzy a přehledy prokázaly aplikovatelnost PC spolu se standardní onkologickou léčbou. Časná zařazení specializované PC vedlo ke zlepšení parametrů QOL, symptomů, spokojenosti pacientů a rodin, optimalizaci protinádorové terapie a menší agresivitě péče na konci života, celkovému snížení nákladů na léčbu a prodloužení přežití [15–17].

Vzrůstající evidence o benefitu EPC vede k její podpoře celou řadou národních a mezinárodních onkologických společností (např. ČOS, ASCO, ESMO, AIOM) [18–21]. Současně však vyvstává

potřeba specifikace cílové skupiny pacientů a charakteru intervencí, ze kterých mají pacienti skutečný benefit. Na žádost ASCO provedl National Cancer Institute (NCI) zhodnocení studie Temelové et al [11] a dalších studií [22–26]. Autoři zdůraznili, že benefit EPC byl prokázán zatím pouze pro konkrétní skupiny pacientů (ve studii Temelové et al se jednalo o pokročilé stadium karcinomu plic) a je potřeba dalšího výzkumu pro ověření přínosu tohoto přístupu pro další skupiny, diagnózy a stadia onkologických onemocnění [27].

### Obecná a specializovaná PC a možnosti jejich integrace do onkologické praxe (tab. 3)

Podle komplexnosti intervencí bývá PC dělena na dvě úrovně – obecnou a specializovanou [28,29]. Obecná PC je poskytována ošetřujícím lékařem, onkologem [30–32]. Onkolog by měl být schopen hodnotit a léčit nejčastější tělesné symptomy, s pacientem hovořit o prognóze a cílech léčby a v případě potřeby efektivně zprostředkovat psychologickou, sociální a spirituální péči.

**Tab. 3. Náplň činností obecné a specializované PC.****Obecná PC**

- základní management bolesti a jiných symptomů
- základní management úzkosti a deprese
- základní diskuze o prognóze, cílech terapie, utrpení

**Specializovaná PC**

- management refrakterní bolesti a jiných symptomů
- management komplikované úzkosti, deprese, žalu a existenciálního distresu
- pomoc s řešením konfliktů ohledně metod a cílů léčby – uvnitř rodiny, mezi zdravotníky a rodinou, uvnitř léčebného týmu
- pomoc s rozhodováním o možné marné péči ke konci života

Obecná PC by měla být součástí vzdělání a praxe klinického a radiačního onkologa. Návyky a zkušenosti jsou při dobře vedeném vzdělávání získatelné a naučitelné [33,34]. Pomáhají k tomu i dobře vedená a propracovaná doporučení a guidelines [35,36].

Specializovaná PC je poskytována specialistou v oboru paliativní medicína (paliatrem) a multidisciplinárním týmem, jehož členové jsou v oblasti PC speciálně vzděláni. Specializovaná PC by měla být dostupná pacientům, u kterých se nedaří při dobře aplikované obecné PC dosáhnout efektivního zmírnění jejich obtíží. Je určena např. pro pacienty s refrakterními symptomy, složitými a komplexními syndromy deprese, úzkosti a existenciálního distresu. V ideálním případě

by měl být paliativní specialista konzultován u všech pacientů s pokročilým onemocněním. Po vstupním vyšetření a zhodnocení by byl stanoven plán komplexní onkologické PC a pacient by byl dále veden ošetřujícím onkologem nebo onkologem ve spolupráci s paliativním specialistou. To ovšem v současné době naráží na nedostatečnou dostupnost paliativních specialistů. Pokud je pacient léčen a sledován zároveň onkologem a paliativním specialistou, klade to velké nároky na dobrou koordinaci spolupráce mezi jednotlivými specialisty.

Bylo navrženo několik modelů spolupráce pro ambulantní a hospitalizační péči (tab. 4.) [37–40]. Zjednodušeně lze charakterizovat tři základní formy spolupráce: model plné nezávislosti obou

specializací, model částečného personálního a prostorového prolnutí a konečně plná integrace onkologie a PC. Každý model má své výhody a omezení. Modely oddělených specialistů jsou obecně pro pacienta nejnáročnější. Je nutných více návštěv různých specialistů, v různých časech a na různých místech (např. odlišných odděleních). To může být u pacientů v celkově špatném stavu velmi zatěžující a někdy logisticky zcela nereálné. Model částečné integrace představuje přechod mezi plnou integrací a oddělenými specializacemi. Většinou se jedná o částečné prostorové a personální propojení paliativních specialistů a onkologů. Může poskytovat výhody, ale jeho úspěch bude vždy záležet na tom, jak se podaří zkoordinovat péči mezi jednotlivými specialisty. Jako optimální model pro onkologii se jeví model integrovaný, kdy koordinace mezi specializacemi je nejjednodušší a pacient může být zhodnocen současně více specialisty na jednom místě a v jednom čase. Stanoví se komplexní plán péče a ten je upravován podle vývoje pacientova stavu.

Spolupráce různých specializací je vždy náročná. Je nutná pokora a vnímání pohledu jiných odborníků, jejich možností a schopností. Spolupráce mezi onkologem a paliativním specialistou může být, pokud se dobře nastaví a funguje, velmi efektivní a přínosná

**Tab. 4. Modely simultánní aplikace onkologické léčby a PC.**

| Model                  | Poskytovatel péče                | Výhody                                                                                                                                         | Nevýhody a omezení                                                                                                                                |
|------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| samostatný             | onkolog                          | léčba a podpurná péče vedená jedním onkologem, snížení počtu návštěv jiných specializací                                                       | trénink a dovednosti onkologů v podpurné a PC, časový prostor pro řešení mnohačetných fyzických, psychických, sociálních a spirituálních problémů |
| mezioborová spolupráce | více specializací a oborů        | konzultace jednotlivých specializací podle pacientových individuálních potřeb                                                                  | zátěž dalšími návštěvami specialistů pacienty s pokročilými chorobami a symptomy, omezená koordinace, komunikace a spolupráce mezi specializacemi |
| integrovaný            | onkolog + paliativní specialista | aktivní a okamžitá koordinace mezi onkologem a paliatrem, efektivní péče zohledňující okamžité potřeby, optimální využití dalších specializací | trénink v podpoře a usnadnění spolupráce mezi obory, nutné vyvinout a udržet efektivní komunikaci a spolupráci mezi specializacemi                |

PC – paliativní péče

pro pacienta i jeho rodinu. Tento způsob spolupráce je však pozitivní i pro lékaře základního oboru. Onkologové se mohou z doporučení a postupů paliativních specialistů poučit a získat tak lepší dovednosti pro obecnou PC.

### Bariéry časně integrace PC a možnosti jejich překonání

Bariér, které brání včasnému zařazení PC k protinádorové terapii, je několik [41,42]. Bariéra hlavní a nejpodstatnější je vlastní vnímání PC jako péče nastupující až ke konci života a realizované až po ukončení protinádorové terapie [43]. Druhá důležitá bariéra je vnímání vlastních schopností v podpůrné a PC mezi onkology. Obecně je podle různých dotazníkových přehledů mezi onkology vysoké přesvědčení o vlastních schopnostech řešení různých symptomů. Pokud se ovšem do přehledů a dotazníků zařadily konkrétní otázky na řešení klinických situací, bylo zjištěno, že úroveň znalostí a léčebného rozhodování není optimální. Zajímavé je srovnání dvou přehledových studií, které byly publikovány v rozmezí přibližně 20 let a které neprokázaly výrazné zlepšení symptomové kontroly v onkologické komunitě i přes rozšíření lékové portfolio a jeho dostupnosti [3,4].

Reálnou překážkou je malá dostupnost paliativních specialistů na onkologických pracovištích. Nejenom lékařů, ale i sester, psychologů, sociálních pracovníků a dalších.

Další možná bariéra, která ovlivňuje odeslání pacientů k včasné PC, jsou obavy lékařů z negativních konotací spojených s konceptem PC ze strany pacientů a jejich rodin. Podle celé řady studií je opak pravdou. Pokud pacienti s nevléčitelnými nádory znají svou prognózu, lze při včasné a dobře vedené psychosociální podpoře vést pacienta po celou dobu nemoci. Dochází k lepší adherenci k terapii, lepšímu rozhodování o další léčbě, zvláště v posledních týdnech a měsících života a pacienti vykazují lepší psychický stav [44].

Hlavním faktorem v překonání výše uvedených bariér se jeví zlepšení vzdělávání v PC. Na úrovni pregraduálního vzdělávání je patrná nízká znalost studentů o možnostech a zaměření PC.

Většina zemí s dobře propracovanou PC v současnosti do studijního kurikula všeobecného lékařství zařazuje povinné bloky v paliativní medicíně. V postgraduálním vzdělávání se jedná o větší přísun informací o PC ve všech základních oborech a další rozvoj specializovaného vzdělávání v oboru Paliativní medicína.

### Shrnutí a perspektivy budoucího vývoje

Dostupné studie prokázaly benefit EPC pro pacienta i jeho blízké. Studie, které nabízejí komplexní týmové přístupy s přímým vlivem na pacienta, prokázaly nejlepší výsledky a benefit. Budoucí studie EPC by měly mít dostatečně velké soubory a kvalitní metodologii, aby odpověděly na otázku, které parametry intervencí přinášejí klinický benefit, jaké diagnózy a stadia choroby skutečně profitují z EPC. Poskytování PC od stanovení diagnózy nevléčitelného onemocnění současně s protinádorovou léčbou a dále po jejím ukončení představuje v kontextu onkologie významnou inovaci. Tento přístup zcela zapadá do konceptu individualizované onkologické péče, ve které se pozornost přesouvá od zaměření na nemoc k orientaci na pacienta [20].

### Literatura

1. Gaertner J, Wolf J, Voltz R. Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(4): 357–362. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283252ea20.
2. Parikh RB, Kirsh RA, Smith TJ et al. Early specialty palliative care – translating data in oncology practice. *N Engl J Med* 2013; 369(24): 2347–2351. doi: 10.1056/NEJMsb1305469.
3. Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R et al. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993; 119(2): 121–126.
4. Breuer B, Fleishman SB, Cruciani SA et al. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol* 2011; 29(36): 4769–4775. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0561.
5. Balboni TA, Paulk ME, Balboni MJ et al. Provision of spiritual care to patients with advanced cancer: associations with medical care and quality of life near death. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 445–452. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8005.
6. Mack JW, Wolfe J, Cook EF et al. Hope and prognostic disclosure. *J Clin Oncol* 2007; 25(35): 5636–5642.
7. Wright AA, Zhang B, Ray A et al. Associations between end-of-life discussions: patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustments. *JAMA* 2008; 300(14): 1665–1673. doi: 10.1001/jama.300.14.1665.
8. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer.

*N Engl J Med* 2012; 367(17): 1616–1625. doi: 10.1056/NEJMoa1204410.

9. Mack JW, Weeks JC, Wright AA et al. End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1203–1208. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4672.

10. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–742. doi: 10.1056/NEJMoa1000678.

11. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(7): 741–749. doi: 10.1001/jama.2009.1198.

12. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 383(9930): 1721–1730. doi: 10.1016/S1473-0166(13)62416-2.

13. Maione P, Perrone F, Gallo C et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6865–6872.

14. Bonomi P, Kim K, Fairclough D et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 623–631.

15. Zimmermann C, Riechelmann R, Krzyzanowska M et al. Effectiveness of specialized palliative care: a systematic review. *JAMA* 2008; 299(14): 1698–1709. doi: 10.1001/jama.299.14.1698.

16. El-Jawahri A, Green JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol* 2011; 9(3): 87–94.

17. Higginson IJ, Evans CJ. What is the evidence that palliative care teams improve outcomes for cancer patients and their families? *Cancer J* 2010; 16(5): 423–435. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181f684e5.

18. World Health Organization [homepage on the Internet]. WHO Definition of Palliative Care. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.

19. Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30(8): 880–887. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5161.

20. Zagonel V, Cavanna L, Cetto G et al. The medical oncologist's role in palliative care: AIOM's position. *Tumori* 2009; 95(6): 652–654.

21. Cherny N, Catane R, Schrijvers D et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) Program for the integration of oncology and palliative care: a 5-year review of the Designated Centers' incentive program. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 362–369. doi: 10.1093/annonc/mdp318.

22. Rummans TA, Clark MM, Sloan JA et al. Impacting quality of life in patients with advanced cancer with a structured multidisciplinary intervention: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(4): 635–642.

23. Brumley D, Enguidanos S, Jamison P et al. Increased satisfaction with care and lower costs: results of a randomized trial of in-home palliative care. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(7): 993–1000.

24. Gade G, Venohr T, Conner D et al. Impact of an inpatient palliative care team: a randomized controlled trial. *J Palliat Med* 2008; 11(2): 180–190. doi: 10.1089/jpm.2007.0055.

25. Pantilat SZ, O'Riordan DL, Dibble SL et al. Hospital-based palliative medicine consultation: A randomized con-

trolled trial. *Arch Intern Med* 2010; 170(22): 2038–2040. doi: 10.1001/archinternmed.2010.460.

26. Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ et al. The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation. *Arch Intern Med* 2004; 164(1): 83–91.
27. National Cancer Institute at the National Institutes of Health [homepage on the Internet]. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportive-care-board>.
28. Gaertner J, Wolf J, Hallek M et al. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy – a disease specific approach. *Support Care Cancer* 2011; 19(7): 1037–1043. doi: 10.1007/s00520-011-1131-y.
29. Weismann DE. Identifying patients in need of palliative care assessment in a hospital setting: a consensus report from the Center to Advance Palliative Care. *J Palliat Med* 2011; 14(1): 17–23. doi: 10.1089/jpm.2010.0347.
30. Rangachari D, Smith TJ. Integrating palliative care in oncology. The oncologist as a primary palliative care provider. *Cancer J* 2013; 19(5): 373–378. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182a76b9c.
31. Gaertner J, Weingartner V, Wolf J et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: how to make it work? *Curr Opin Oncol* 2013; 25(4): 342–352. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283622c5e.
32. Hoffman MA, Raftopoulos H, Roy R. Oncologists as primary palliative care providers. *J Clin Oncol* 2012; 30(22): 2801–2802. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4655.
33. Von Gunten CF, Twaddle M, Preodor M et al. Evidence of improved knowledge and skills after an elective rotation in a hospice and palliative care program for internal medicine residents. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22(3): 195–203.
34. Barth J, Lannen P. Efficacy of communication skills training courses in oncology: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22(5): 1030–1040. doi: 10.1093/annonc/mdq441.
35. NICE. Improving supportive and palliative care for adults with cancer. London: NICE 2004.
36. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): e58–e68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
37. Smith TJ, Coyne PJ, Cassel JB. Practical guidelines to developing new palliative care services: resource management. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 3): 70–75. doi: 10.1093/annonc/mds092.
38. Barbour I, Cohen S, Jackson V et al. Models for palliative care outside the hospital setting: a technical assistance monograph from IPAL-OP project [monograph on the Internet]. New York: Center to Advance Palliative Care 2012. Available from: <http://pal.ccapc.org/downloads/overview-of-outpatients-palliative-care-models.pdf>.
39. Bruera E, Hui D. Conceptual models for integrating palliative care at cancer centers. *J Palliat Med* 2012; 15: 1261–1269. doi: 10.1089/jpm.2012.0147.
40. Kamal AH, Currow DC, Richie CS et al. Community-based palliative care: the natural evolution for palliative care delivery in the US. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(2): 254–264. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.018.
41. Von Roenn JH, Voltz R, Serrie A. Barriers and approaches to the successful integration of palliative care and oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 (Suppl 1): S11–S16.
42. Quill TE, Abernethy AP. Generalist plus specialist palliative care-creating a more sustainable model. *N Engl J Med* 2013; 368(13): 1173–1175. doi: 10.1056/NEJMp1215620.
43. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 2010; 28(25): 4013–4017. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5618.
44. Johnson CE, Girgis A, Paul CL et al. Cancer specialists' palliative care referral practices and perceptions: results of a national survey. *Palliat Med* 2008; 22(1): 51–57. doi: 10.1177/0269216307085181.
45. Zimmermann C, Swami N, Rodin G et al. Cluster-randomized trial of early palliative care for patients with metastatic cancer. Presented at the 2012 American Society for Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, June 1–5, 2012, abstract.



# Anxio-depresívny syndróm v onkológii – biopsychosociálny model suportívnej terapie

## Anxio-depressive Syndrome – Biopsychosocial Model of Supportive Care

Švec J.<sup>1</sup>, Švec P.<sup>2</sup>, Bencová V.<sup>1</sup>, Krčméry V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. onkologická klinika LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> Katedra farmakológie, Farmakologická fakulta, UK v Bratislave, Slovenská republika

<sup>3</sup> Katedra verejného zdravotníctva, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce Sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Akútny stres vyvolaný diagnózou rakoviny a posttraumatický stresový syndróm, ktorým trpia prežívajúci pacienti s nádorovou chorobou, spôsobuje pokles kvality života pacientov najmä v dôsledku psychologických a fyzikálnych porúch vrátane anxiety, depresie, porúch spánku a insomnie, kognitívnych dysfunkcií, únavy, bolesti, kachexie a pod. Nedávne štúdie priniesli nový pohľad do molekulových mechanizmov, ktoré vyvolávajú uvedené komorbiditu sprevádzajúce nádorovú chorobu. Ukázalo sa, že adverzné psychosomatické reakcie na emocionálny stres vrátane depresie sú u pacientov s nádorovou chorobou spôsobené poruchou funkcie neuroendokrinného systému, poruchou regulačných funkcií osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička, poruchou sympatického nervového systému a serotonin-dopaminovej interakcie pri riadení cirkadiálneho rytmu bdenia a spánku. **Cieľ:** Cieľom predkladanej štúdie je zhodnotiť výsledky klinických analýz biobehaviorálnej onkológie, ktoré vychádzajú z hypotézy, podľa ktorej je stres, anxióza a posttraumatická stresová porucha hlavným dispozičným faktorom, ktorý u pacientov s nádorovou chorobou vyvoláva sprievodné psychosomatické poruchy. **Materiál a metódy:** Údaje o biopsychosociálnom prístupe v liečbe nádorovej choroby publikované v súčasnej odbornej literatúre boli zozbierané pomocou elektronických databáz a boli vyhodnotené v metaanalýze 24 vybraných prác. **Výsledky:** Podľa týchto analýz je jedným z kľúčových pilierov suportívnej liečby v onkológii redukcia stresu, ktorá sa dá dosiahnuť pomocou cielenej psychosociálnej intervencie a psychofarmakologickej terapie. Kognitívno-behaviorálne intervencie a skupinová psychosociálna liečba pomáhajú pacientom zbaviť sa stresu z diagnózy a liečby, korigovať depresiu a normalizovať cirkadiálny cyklus. Cielená kognitívno-behaviorálna terapia spolu s psychofarmakologickou liečbou sú najúčinnější terapeutický prístup pri liečbe stresom vyvolaných nádorových komorbidít. V predkladanej metaanalýze je hodnotená plauzibilná metodológia redukcie stresu v procese ochrany onkologického pacienta pred dôsledkami stresom vyvolaného posttraumatického a anxio-depresívneho syndrómu sprevádzaného fyzikálnym a psychickým utrpením, ktoré zásadne zhoršujú kvalitu života prežívajúcich pacientov a znižujú ich schopnosť spolupracovať pri liečbe a nádorovej chorobe vzdorovať. **Záver:** V snahe o zlepšenie celkového prežívania pacientov s nádorovou chorobou pri uplatnení biopsychosociálneho modelu onkologickej starostlivosti bude potrebná užšia spolupráca behaviorálnych odborníkov, vedcov a klinických onkológov pri objasnení rozsahu možností účinnej psychosociálnej intervencie a farmakoterapie komorbidít nádorovej choroby cestou eliminácie stresom indukovaných alterácií neurotransmisného a neuroendokrinného systému.

### Kľúčové slová

nádorová choroba – behaviorálny rizikový profil – anxio-depresívny syndróm – paraneoplastický syndróm – neurohumorálna porucha – psychosociálna a farmakologická intervencia

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Juraj Švec, DrSc.

I. onkologická klinika LF UK

a Onkologický ústav sv. Alžbety

Heydukova 10

812 50 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: jsvec@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 30. 7. 2014

Prijaté/Accepted: 8. 4. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015177>

## Summary

**Background:** Acute stress in patients experiencing cancer diagnosis and the post-traumatic stress disorder in cancer survivors results in impaired overall quality of life mainly due to associated psychological and physical alterations, including anxiety, depression, sleep disturbances, cognitive dysfunctions, fatigue, pain, cachexia and others. Recent studies revealed a new insight into molecular mechanisms contributing to the development of cancer-related comorbidities. It has been shown that adverse psychosomatic reactions including cancer depression to emotional cancer distress result from neuroendocrine dysfunctions, disruption of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system, serotonin-dopamine interactions and circadian sleep-wake rhythm disruption. **Aim:** The aim of the present study was to evaluate clinical studies oriented toward elucidation of the hypothesis that cancer-related anxiety-depressive syndrome is the major disorder leading to the development of accompanying psychosomatic disruptions. **Material and Methods:** The data of the biopsychosocial approach in the treatment of cancer presented in the current literature were collected using appropriate electronic databases and were elaborated in the form of meta-analysis of 24 selected publications. **Results:** According to relevant clinical studies, psychosocial interventions and psychopharmacological treatment has been shown to reduce cancer symptomatology and to improve the ability of patients to cope with the disease. Thus, one of the key pillars of supportive care in oncology is stress reduction. Cognitive-behavioral interventions and group psychosocial therapies have shown to reduce stress from the diagnosis and treatment, to palliate depression and to help in restoring the circadian rhythm. Psychopharmacological interventions are the most useful approaches in the reduction of stress-induced cancer comorbidities. In the presented study, a plausible role of stress reduction in the protection of cancer patients from posttraumatic and anxiety-depressive syndrome, physical and psychical suffering, from decrease of patient's quality of life, ability to cope with the disease and cooperate in cancer treatment has been analyzed. **Conclusion:** Implementation of the biopsychosocial model of cancer care needs further cooperation between behavioral scientists and clinical oncologists attempted to elucidate further possibilities of psychosocial and pharmacological interventions leading to the regulation of stress-induced alterations of the neurotransmitter system and neuroendocrine dysfunctions reduction of cancer-related comorbidities and improvement of patients survival time.

## Key words

cancer – behavioral risk profile – anxiety-depressive syndrome – paraneoplastic syndrome – neurohumoral dysfunction – psychosocial and pharmacological intervention

## Úvod

Diagnóza nádorovej choroby je hlbokou stresujúcou skúsenosťou každého šiesteho človeka v krajinách moderného sveta. Strach z predčasnej smrti, dôsledkov agresívnej terapie (mutilácie) a straty rodinnej, sexuálnej a sociálnej funkčnosti znamená hlboký negatívny zásah do kvality života onkologického pacienta. Osoby, ktoré prežívajú dlhodobu pod vplyvom stresu, sú vystavené riziku fyzických a mentálnych dysfunkcií, ktoré môžu viesť až k vývoju rizikového behaviorálneho profilu [1,2]. Nástup emocionálnych dysfunkcií spolu s pretrvávajúcou bolesťou, slabosťou, únavou a nespavosťou spôsobujú, že trpiaci pacienti sa izolujú od vlastnej sociálnej siete, strácajú záujem o komunikáciu s okolím vrátane členov rodiny a blízkych priateľov, upadajú do apatie a odmietajú liečbu.

Permanentný stres u prežívajúcich pacientov s nádorovou chorobou má za následok zhoršenie kvality života a pravdepodobne i kratšiu celkovú dobu prežívania v dôsledku psychosomatických porúch (anxiozita, depresia, insomnie, únava, vyčerpanosť, kachexia a i.) Tieto poruchy, ktoré definujeme ako celkové (nie však špecifické) symptómy malíg-

nych nádorov a ktoré boli dlho považované za dôsledok vplyvu toxických produktov nádorovej masy na funkciu vnútorných orgánov (napr. nekrotoxicita), majú dnes racionálne vysvetlenie v stresorickom porušení neurohumorálnych kontrolných mechanizmov. Patria sem neuroendokrinné poruchy, poruchy cirkadiálneho systému a zápalové a imunitné reakcie [3,4]. Analýza interakcie stresu a behaviorálnych zmien u onkologických pacientov ukázala, že molekulovým mechanizmom vývoja behaviorálneho rizikového profilu je porucha polymorfizmu transportu serotonínu, čo zapríčiňuje stratu jeho väzby na receptory v CNS [5]. To znamená, že primárny problém pri liečení psychosomatických dysfunkcií je eliminácia stresu z nádorovej choroby a jej liečby [6].

Psychologická podstata stresu a pretrvávajúcej anxiety spočíva v prenose vnešných medzi „logickým mozgom“ vo frontálnej mozgovej kôre a emocionálnym centrom v limbickom systéme v strednom mozgu [7]. V strese reaguje emocionálne mozgové centrum ako prvé a u postihnutej osoby vyvoláva symptomatológiu anxiety. Prehlbenie stresu do panického syndrómu sa dá kontrolovať pomocou psychosociálnej inter-

vencie a farmakologicky – podávaním anxiolytík, sedatív a antidepresív [8]. Základom psychosociálnej intervencie je zbaviť pacienta stresu podporou logického myslenia, prostredníctvom ponuky informačnej, emocionálnej a kognitívnej podpory a kognitívno-emocionálnej intervencie cestou cieľenej komunikácie lekára, psychosociálneho onkológa, psychológa a psychiatra s pacientom [9].

Psychosociálna reflexia nádorovej choroby je komplikovaný proces, kde do emocionálneho prejavu pacienta zasahuje jeho intelektuálny vedomostný profil ako aj faktory vlastnej funkčnosti v rodine, v manželskom vzťahu, sexuálnej sfére, v sociálnych vzťahoch a v spirituálnej rovine. Emocionálny profil pacienta s nádorovou chorobou je zásadné kritérium pri rozhodovaní o účinnosti psychosociálnej a farmakologickej intervencii [8]. Posúdenie psychickej záťaže a odhalenie obáv a starostí pacienta je významná zložka komunikácie, ktorá si vyžaduje odbornú pripravenosť, skúsenosť a zručnosť [9,10].

## Cieľ práce

Koncepcia predkladanej práce vychádza z potreby komplexnej analýzy vzťahu akútneho stresu a posttraumatickej stre-

sovej poruchy onkologických pacientov a sprievodných fyzických (únava, anorexia, kachexia, dyspepsia a i.), psychických (emocionálne, kognitívne, behaviorálne, rodinné a sexuálne dysfunkcie, depresia, apatia) a sociálnych (sociálna izolácia, rizikový behaviorálny profil) záťažových symptómov na kvalitu života, prežívanie a schopnosť pacienta onkologickému ochoreniu vzdorovať. Cieľom práce je prezentovať vzťah medzi behaviorálnym prejavom pacienta a neurohumorálnym mechanizmom psychosociálneho distresu a zdôrazniť potrebu odbornej psychosociálnej intervencie počas celého trajektória nádorovej choroby. Predkladaná metaanalýza výsledkov klinických štúdií hodnotí integrovaný model biopsychosociálnej terapie v klinickej onkológii a upozorňuje na potrebu jeho širšieho zavedenia do klinickej praxe.

### Materiál a metódy

Na základe relevantných údajov v odbornej literatúre v databázach (MEDLINE, Embase, SCOPUS, Web of Science a Blackwell-Synergy) bola prevedená metaanalýza výsledkov klinických štúdií, ktorá hodnotí kvalitu života, schopnosť vzdorovať nádorovej chorobe (coping), spolupracovať pri liečbe (surveillance) a zvládať stres a psychosociálnu záťaž onkologických pacientov pomocou komplexného holistického a personalizovaného prístupu založeného na princípe biopsychosociálnej intervencie.

### Výsledky

#### Princípy a modality biopsychosociálnej intervencie v onkológii

Štandardný, dnes už opúšťaný jednostranný čisto biomedicínsky model onkologickej starostlivosti, zameraný výlučne na klinické zvládnutie nádorovej choroby a komplikácie spôsobené agresívnou protinádorovou liečbou bez ohľadu na psychosociálne potreby pacienta, postupne nahrádza komplexnejší model biopsychosociálnej starostlivosti v kuratívnej i v suportívnej liečbe [11].

Moderný integrovaný biopsychosociálny model liečby v onkológii, postavený na personalizovanom prístupe k pacientovi, má dve neoddeliteľné zložky: klinicko-medicínsku starostlivosť

a psychosociálnu starostlivosť. Kým klinicko-medicínska zložka liečby v onkológii rieši medicínske problémy spojené s diagnostikou, liečbou a prevenciou nádorovej choroby vrátane zvládnutia všeobecnej klinickej symptomatológie (anémia, anorexia, chudnutie, bolesť) a komplikácií spojených so záťažovou chirurgickou liečbou (edémy, poruchy funkcie endokrinných orgánov a i.), chemoterapiou (toxický orgánový efekt), rádioterapiou (lokálne poškodenia kože, slinných žliaz, mukozitídy) a ďalších klinických modalít, psychosociálna starostlivosť a psychofarmakologická intervencia je zameraná na elimináciu celkových dôsledkov choroby (únava, slabosť, anxieta, depresia, behaviorálne a kognitívne poruchy), ktoré významne obmedzujú schopnosť pacienta vykonávať bežné aktivity denného života [8]. Je zrejmé, že biopsychosociálny model liečby nádorovej choroby si vyžaduje transdisciplinárny prístup, ktorý zahŕňa klinicko-intervenčné, psychologické, sociálne i farmakologické formy intervencie. Pacienta a jeho fyzické, psychické, sociálne a behaviorálne problémy vnímame v jednote, v zmysle proklamovaného holistického prístupu a princípu „pacient v centre záujmu“ (patient-centred approach). Jestvuje množstvo klinických štúdií, ktorých výsledky ukázali, že včasná identifikácia stresu a jeho eradikácia zlepšujú schopnosť pacienta nádorovej chorobe vzdorovať a spolupracovať s ošetrovateľským personálom.

Cieľom biopsychosociálnej intervencie je nielen identifikovať a eliminovať klinické symptómy nádorového ochorenia a nežiadúce následky terapie, ale zároveň odhaliť dopad ochorenia na mentálny a emocionálny status pacienta a pomôcť pacientovi vymaniť sa z permanentného stresu, odstrániť stavy depresie, beznádeje a apatie a podporiť jeho snahu nádorovej chorobe odolávať [10,12–14]. Psychosociálna opora, ktorá ako súčasť holistického prístupu vedie k emocionálnej vyrovnanosti a mentálnemu zdraviu a ktorá umožňuje zlepšiť manažment spoločných klinických symptómov nádorového ochorenia a adverzných účinkov terapie (bolesť, únava, malnutícia a i.) musí vychádzať

z cieľenej analýzy skutočných subjektívnych potrieb pacienta [15].

Psychosociálna reflexia nádorovej choroby je komplikovaný proces, kde do emocionálneho prejavu pacienta zasahuje intelektuálny vedomostný profil pacienta ako aj faktory vlastnej funkčnosti v rodine, v manželskom vzťahu, sexuálnej sfére, v sociálnych vzťahoch a v spirituálnej rovine [9]. Odhaliť tieto väzby a pomôcť pacientovi zvládať stres a emocionálnu záťaž pomáha cieľená odborná komunikácia lekár–pacient a cieľená psychosociálna intervencia [6,16].

### Psychoterapeutické a behaviorálne intervencie

Kognitívno-behaviorálne terapie, suportívne intervencie alebo psychosociálne intervenčné stratégie, ktoré redukujú stres a nastolujú regulárny cirkadiálny rytmus bdenia a spánku, sú relevantné formy suportívnej liečby. Kognitívno-behaviorálna psychoterapia zameraná na relaxačný tréning, stimuláciu k zvládnutiu choroby a jej liečby, korekciu maladaptívneho prístupu, aerobik a telesné cvičenia pozitívne ovplyvňujú neurokinné regulované imunitné reakcie a diurnálnu sekréciu kortizolu [3,17]. Psychoterapia spojená so sociálnou podporou signifikantne redukuje pocit únavy u 54 % pacientov [17].

Manažment stresu, posttraumatickej stresovej dysfunkcie a depresie je založený na:

- cieľenej komunikačnej stratégie,
- informačnej psychosociálnej intervencii a edukačnej aktivite,
- kognitívno-behaviorálnej intervencii,
- relaxačných návykoch,
- sociálnej podpore,
- anxiolytickej a antidepresívnej farmakoterapii [18].

Medzi základné psychoterapeutické intervencie v celej trajektórii nádorovej choroby patrí interpersonálna psychosociálna intervencia. Túto poskytuje odborný zdravotnícky personál formou cieľenej komunikácie založenej na analýze klinickej symptomatológie a mentálnych dysfunkcií a na ich eliminácii [19]. Verbálna komunikácia si vyžaduje osobitný prístup najmä v období oznámenia diagnózy, kedy pacient v stave akútneho

stresu nie je schopný zveriť sa lekárovi so svojimi obavami, alebo stráca schopnosť komunikácie v dôsledku negativistického postoja k svojmu osudu. Jestvujú však i bariéry u ošetrovateľského personálu. McDowell et al identifikovali štyri systémové bariéry, ktoré limitujú naplnenie požiadaviek psychosociálnej opory pacientov:

- a) prehliadnutie potrieb v dôsledku komunikačného zlyhania,
- b) časová preťaženosť ošetrovateľského personálu,
- c) neochota zdravotných poisťovní uhrádzať výkon psychosociálnej starostlivosti,
- d) nedostatočná informovanosť lekára (sestry) o obavách a požadovaných informáciách zo strany pacienta [20].

Neverbálna komunikácia je prostriedok na zistenie pacientovho emocionálneho distresu pozorovaním jeho správania sa. Obe formy komunikácie si nielen vyžadujú empatický a holistický prístup, ale ich efekt závisí aj od komunikačných schopností lekárov a ostatných odborných pracovníkov, ich odbornej prípravenosti a klinickej erudície [21,22].

Významnou formou psychosociálnej intervenčnej podpory je skupinová komunikácia pacientov s rovnakým nádorovým ochorením v prítomnosti osoby, ktorá túto formu rakoviny úspešne zvládla [23]. Doplnkovými formami psychosociálnej intervencie sú relaxačné metódy, výučba a podpora sociálnej a fyzickej funkčnosti, muzikoterapia, arteterapia a ďalšie [24]. Vysoká úspešnosť komplexnej a odborne vedenej psychosociálnej intervencie pri zvládaní stresu u onkologických pacientov sa potvrdila najmä v post-diagnostickej fáze ochorenia [6,23].

### **Psychofarmaká v terapii anxio-depresívneho syndrómu**

#### **Farmakoterapia akútneho stresu**

Napriek tom, že preferovaná terapia v prvej línii liečby stresu a posttraumatického stresového syndrómu je psychosociálna intervencia [1,19,24,25], farmakoterapia stresovej situácie pri zvládnutí diagnózy nádorového ochorenia a pretrvávajúceho strachu z predčasnej smrti má tu svoje opodstatnenie. Kým vo fáze akútneho stresu z oznámenia dia-

gnózy malígneho ochorenia je emocionálna intervencia a kognitívno-behaviorálna terapia prvou voľbou liečby, vývoj anxio-depresívnych stavov v trajektórii postterapeutického prežívania si vyžaduje komplexnú liečbu založenú na kombinácii psychoterapie, anxiolytickej a antidepresívnej liečby [18].

Medzi anxiolytiká prvej línie patria selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI) a selektívne inhibítory serotonín-norepinefrínu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI). Z nich venlafaxin (sertralín a paroxetín) bol odporúčaný a schválený FDA v USA ako liek prvej voľby. Ďalšie farmaká, ktoré sa ukázali byť účinné pri zvládnutí anxio-depresívneho syndrómu v post-terapeutической fáze prežívania pacientov s nádorovou chorobou, zahŕňujú inhibítory monoaminoxidázy (mirtazapín a nefazodon). Nevýhodou týchto látok je ich polyvalentný adverzný efekt. Benzodiazepíny (klozapam, lorazepam, bromazepam) sa pri anxiolytickej liečbe onkologických pacientov uplatnili pri tlení akútneho emocionálneho stresu, dlhodobo sa neodporúčajú podávať z viacerých príčin. Nepodarilo sa dokázať ich efekt pri manažmente symptomatológie stresu a ich dlhodobé užívanie vedie k závislosti pacientov na tieto liečivá.

#### **Farmakoterapia depresie**

Dlhodobá chronická stresová záťaž paralyzuje neurohormonálnu homeostázu, vedie k poklesu mozgových monoamínov cestou ich zvýšeného spätného vychytávania v synapsách mozgu [26]. Na základe poznania neurohormonálnych dysfunkcií vedúcich k depresii boli vyvinuté štyri generácie antidepresív. Inhibítory monoaminoxidázy (moksobemid) tlmia degradáciu serotonínu a norepinefrínu, SSRI (citalopram, fluoxetín, paroxetín, fluvoxamín a i.) blokujú spätnú väzbu týchto látok, čím zvyšujú ich hladiny a ich účinok v serotogénnych synapsách mozgu. Sú vhodnými liekmi pri paliácii reaktívnej depresie, úzkostných stavov, sociálnej fobie a panicky poruchy. Tricyklické antidepresíva (amitriptylín, nortriptylín, klomipramín a i.) majú podobný mechanizmus účinku, sú

však podstatne účinnejšie, majú tiež aj vážnejšie nežiadúce účinky [27].

Poznatky o farmakokinetike a farmakodynamike, klinickom použití, bezpečnosti, adverzných a anxiolytických účinkoch psychotropných látok v onkologickej starostlivosti sú základom pre vývoj nových prístupov integrovanej multidimenzionálnej liečby anxio-depresívneho syndrómu v celej trajektórii prežívania vrátane paliatívnej liečby.

### **Diskusia**

Viac ako 25 % všetkých pacientov s nádorovou chorobou trpí prejavmi anxiózy, depresie, insomnie, únavy, kognitívnych dysfunkcií a ďalších stresových syndrómov. Tieto sú často ponímané ako „bežné“ adverzné emocionálne reakcie spojené s diagnózou a liečbou rakoviny.

Lekári zameraní na kuratívnu často považujú psychologické a sociálne dysfunkcie za nepodstatné a ich dôsledky na priebeh choroby za bezvýznamné. Napriek skutočnosti, že početné klinické štúdie potvrdili pozitívny efekt biopsychosociálneho modelu na schopnosť pacientov vzdorovať nádorovej chorobe, akceptovať radikálnu kuratívnu terapiu a prežívať post-terapeutické obdobie [11,15,28], preťažený zdravotnícky personál ponecháva anxiózu a depresiu pacientov bez náležitej pozornosti. Na druhej strane špičkové onkologické centrá, najmä v USA a severských európskych štátoch, analyzujú súčasné možnosti integrovaného biopsychosociálneho modelu medicínskej a kognitívno-behaviorálnej a emocionálnej intervencie pri liečbe klinických prejavov a psychosomatických porúch v priebehu nádorového ochorenia od diagnózy po progresiu, paliatívnu liečbu a terminálnu zdravotnú starostlivosť. Integrovaný biopsychosociálny model multidisciplinárnej zdravotnej starostlivosti sa v onkológii začína uplatňovať čoraz viac [28–30]. Pokrok sa dosiahol najmä v oblasti metodológie diagnózy a liečby emocionálneho distresu [31]. Pri zvládaní emocionálnych prejavov ako dôsledku stresu sa potvrdil pozitívny efekt cielenej psychosociálnej intervencie a farmakoterapie ako formy adjuvantnej terapie psychosociálnych dysfunkcií [32,33].



Kým psychosociálna intervencia využíva metodológiu „odblokovania“ emocionálnych dysfunkcií pomocou cieľenej komunikácie, farmakoterapia anxio-depresívneho syndrómu vychádza z poznatkov neuroendokrinných dysfunkcií v mozgu pacienta. Stres, vnímaný v mozgu, aktivuje humorálne neuro-senzorické signály v limbickom systéme centrálného nervového systému (CNS), ktoré sa prenášajú do hypotalamu a následne do hypofýzy a nadobličky. Aktivuje sa os hypotalamus-hypofýza-nadobličky. Do cirkulácie sa vyplavujú hormóny, ktoré vyvolávajú stresorické reakcie [3,6]. Potvrdila sa tak teória vzájomného funkčného prepojenia vedomia a telesných funkcií (mind-body interaction) v procese patogenézy nádorového ochorenia [34]. Dôkaz stresom vyvolanej patologickej interakcie medzi CNS a neuroendokrinným systémom vychádza z poznatkov, podľa ktorých permanentný stres zvyšuje hladiny hypotalamických neurotransmiterov (serotonín a dopamín), hormónov hypofýzy (adrenokortikotropný hormón – ACTH, somatotropný hormón, prolaktín), hormónov drene nadobličky (kortikosteroidy adrenalín, noradrenalín), neuropeptidy (acetylcholín, enkefalin) a ďalšie. Napríklad chronická únava, nespavosť a ďalšie behaviorálne komorbidity u onkologických pacientov sú dnes interpretované ako **stresorické neuroendokrinné poruchy** [4]. Je potrebné zdôrazniť, že akútny stres ovplyvňuje viaceré biologické funkcie, ktoré môžu mať negatívny dopad na priebeh nádorového ochorenia a celkovú dobu prežívania. Stres spôsobuje u onkologických pacientov aj útlm obranných imunitných funkcií. Zvýšené hladiny adrenalínu, noradrenalínu a glukokortikoidov inhibujú syntézu interleukínu 12, ktorý je centrálnym aktivátorom bunkovej imunity a tým blokujú imunitnú odpoveď pacienta na rast malígneho nádoru. Z uvedeného je zjavné, že akútny stres nielen ovplyvňuje u prežívajúcich pacientov s nádorovou chorobou kvalitu ich života, ale môže mať aj negatívny dopad na aktivitu životne dôležitých funkcií a na celkovú dobu ich prežívania.

Medzi najčastejšie behaviorálne komorbidity, ktoré sťažujú život pacientov

s nádorovou chorobou, patrí depresia a anhedónia, ktoré sa prejavujú poruchou kognitívnych funkcií, stratou optimizmu, náladovosťou, pocitom beznádeje, uzatváraním sa do seba, stratou chuti do jedla, nevšímavosťou a nezáujmom o vlastný osud [35]. Depresia zhoršuje psychosomatický stav a vedie k vývoju rizikového behaviorálneho profilu pacienta, ktorý vyúsťuje do sociálnej izolácie a apatie. Stavy depresie sa vyskytujú u onkologických pacientov často, s prevalenciou výskytu 15–29 % [3,36]. Okrem toho, že depresia výrazne zhoršuje kvalitu života pacientov s nádorovou chorobou, klinické štúdie potvrdili, že znižuje aj schopnosť pacienta spolupracovať s ošetrovateľským personálom v procese liečby nádorovej choroby, čo má negatívny dopad na efektivitu liečby a môže viesť k urýchleniu rekurencie, prípadne i diseminácii malígnych nádorov [37,38]. Depresia v predterminálnom štádiu nádorovej choroby je negatívnym prognostickým faktorom prežívania pacienta [39,40]. Vývoj depresie ako psychosomatickej poruchy je výsledkom spätnej inhibície osi hypokampus-hypotalamus-hypofýza-nadobličky, ktorú spôsobuje chronický stres. Chronický stres negatívne ovplyvňuje mozgový homeostatický mechanizmus. Postupne redukuje hladiny limbických neurotropných hormónov, narušuje mechanizmus regulačných hypotalamických neurohormonálnych funkcií a vedie k poklesu hladín androgénnych hormónov a k vývoju depresie a apatie [4,26]. Onkologický pacient s reaktívnou poststresorickou depresiou potrebuje pomoc celého interdisciplinárneho tímu, vrátane rodinných príslušníkov a priateľov. Najväčšou prekážkou pre vyrovnávanie sa s realitou je samota a pocit opustenosti [40].

Rozsiahle literárne údaje opakovane potvrdili, že diagnóza rakoviny je vážnou život ohrožujúcou a nesmierne stresujúcou skúsenosťou miliónov ľudí, ktorí sú vystavení permanentnému emocionálnemu strachu z hrozby predčasnej smrti, z útrap, sekundárnych následkov a mutilácií radikálnej protinádorovej liečby, z invalidizácie, zo straty zamestnania a následných finančných problémov, zo straty rodinnej, sexuálnej a spo-

ločenskej funkčnosti a v neposlednom rade z hrozby rekurencie nádorovej choroby [2,32,33]. Akútny stres a posttraumatický stresový syndróm negatívne ovplyvňujú kvalitu života pacienta a zhoršujú priebeh jeho nádorovej choroby. Naopak zvládnutie stresu a depresie zlepšujú kvalitu života a celkové prežívanie onkologických pacientov [33,34].

Prijatím zásad holistického princípu personalizovanej medicíny (patient-centered approach) sa otvorila cesta k akceptovaniu modelu biopsychosociálnej starostlivosti o pacientov s nádorovou chorobou na mnohých významných onkologických pracoviskách. Tým sa problematika biopsychosociálnej intervencie a psychosociálnej onkológie dostáva do edukačných programov štúdia medicíny. Priekopníkom v tomto programe bola Texaská univerzita a jej A. D. Andersonovo onkologické centrum, kde sa biopsychosociálna onkológia začala prednášať formou samostatného programu štúdia medicíny už v roku 2001 [15].

## Záver

Aj keď nie je celkom zrejmé, akým mechanizmom modifikuje samotná psychosociálna intervencia priebeh ochorenia, účinnosť liečby a prežívanie pacientov, multidisciplinárny biopsychosociálny terapeutický prístup, ktorý zahŕňa psychotherapiu a psychofarmakológiu, je efektívnejší v porovnaní s čisto medicínskou antineoplastickou liečbou [8,13]. Tento komplexný prístup si vyžaduje od lekárov, zdravotného personálu a ďalších odborníkov dobrú teoretickú pripravenosť a skúsenosť v špeciálnej komunikácii s onkologickým pacientom a orientáciu v metodológii psychosociálnej intervencie a psychofarmakologickej liečbe.

## Literatúra

1. Jacobsson PB, Holland JC, Steensma DA. Caring for the whole patient: the science of psychosocial care. *J Clin Oncol* 2012; 30(11): 1151–1153. doi: 10.1200/JCO.2011.41.4078.
2. Bencova V, Bella J, Svec J. Psychosocial morbidity and psychosocial support needs of breast cancer survivors one and three years after breast-conserving surgery. *Psychooncology* 2011; 20 (Suppl 2): 112–113.
3. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(6): 971–986. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7805.
4. Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18(3): 164–170. doi: 10.1016/j.semcancer.2007.12.005.

5. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386–389.
6. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5(10): 617–625.
7. Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *JAMA* 2011; 305(5): 502–513. doi: 10.1001/jama.2011.69.
8. Holland JC, Alici V. Management of distress in cancer patients. *J Support Oncol* 2010; 8(1): 4–12.
9. Grassi L, Holland JC, Johansen C et al. Psychiatric concomitants of cancer. Screening procedures, and training of health professionals in oncology. *Adv Psychiatry* 2005; 2: 59–66.
10. Parchman ML, Burge SK. The patient-physician relationship, primary care attributes and preventive services. *Family Med* 2004; 36(1): 22–27.
11. Nowy DM, Aigner CJ. The biopsychosocial model in cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8(2): 117–123. doi: 10.1097/SPC.0000000000000046.
12. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and metaanalytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008; 134(5): 700–741. doi: 10.1037/a0012825.
13. Gorin SS, Krebs P, Badr H et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(5): 539–547. doi: 10.1200/JCO.2011.37.0437.
14. Johannessen-Henry CT, Deltor J, Bidstrup PE et al. Associations between faith, distress, and mental adjustment – a Danish survivorship study. *Acta Oncol* 2013; 52(2): 364–371. doi: 10.3109/0284186X.2012.744141.
15. King D, Miranda P, Gor B et al. Addressing cancer health disparities using a global biopsychosocial approach. *Cancer* 2010; 116(2): 264–269. doi: 10.1002/cncr.24765.
16. Andersen BL, Thornton LM, Shapiro CL. Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clin Cancer Res* 2010; 16(12): 3270–3278. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0278.
17. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL et al. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996; 40(2): 79–88.
18. Artherholt SB, Fann JR. Psychosocial care in cancer. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14(1): 23–29. doi: 10.1007/s11920-011-0246-7.
19. Bredart A, Bouleuc C, Dolbeault S. Doctor-patient communication and satisfaction with care in oncology. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4): 351–354.
20. McDowell ME, Occhipinti S, Ferguson M et al. Predictors of change in unmet supportive care needs in cancer. *Psychooncology* 2010; 19(5): 508–516. doi: 10.1002/pon.1604.
21. Sibille K, Greene A, Bush JP. Preparing physicians for the 21 century: Communicating skills and the promotion of health behavior change. *Ann Behav Sci Med Educ* 2011; 16(1): 7–13.
22. Bencová V. Komunikácia ako súčasť suportívnej terapie v onkológii. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 195–200. doi: 10.14735/amko2013195.
23. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M. The effect of group psychological support on survival in metastatic breast cancer. *New Eng J Med* 2001; 345(24): 1719–1726.
24. Rehse B, Pukrop R. Effect of psychosocial intervention on quality of life in adult cancer patients. Meta-analysis of 37 published outcome studies. *Patient Educat Commun* 2003; 50(2): 179–186.
25. White P (ed.). *Psychosocial medicine: an integrated approach to understanding disease*. Oxford: Oxford University Press 2005.
26. Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a future of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol* 2009; 219(1): 41–42. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.04.028.
27. Toftegård Andersen L, Voigt Hansen M, Rosenberg J et al. Pharmacological treatment of depression in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 141(3): 325–330.
28. Frankel RU, Guill TE, McDaniel SH (eds). *The biopsychosocial approach: past, present, and future*. Rochester: Rochester Univ Press 2002.
29. Nowy DM, Aigner CJ. The biopsychosocial model in cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8(2): 117–123. doi: 10.1097/SPC.0000000000000046.
30. Temoshok LR. Rethinking research on biopsychosocial interventions in psychosocial oncology. *Psychooncology* 2004; 13(7): 460–467.
31. Loscalzo M, Clark L, Pal S et al. Role of psychosocial screening in cancer care. *Cancer J* 2013; 19(5): 414–420. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182a5bce2.
32. Palesh O, Butler LD, Koopman C. Stress history and breast cancer recurrence. *J Psychosom Res* 2007; 63(3): 233–239.
33. Howell D, Mayo S, Currie S et al. Psychosocial health care needs assessment of adult cancer patients: a consensus-based guideline. *Support Care Cancer* 2012; 20(12): 3343–3354.
34. Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *JAMA* 2011; 305(5): 502–503. doi: 10.1001/jama.2011.69.
35. Raudenska J, Javurková A. Diagnostika a zvládání deprese v terminálním stádiu nádorového onemocnění. *Paliat Med Liečba Bolesti* 2011; 4(1): 12–15.
36. Sedláček L, Slovacková B, Slánská I et al. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative care. *Neoplasma* 2009; 56(6): 467–472.
37. Onitilo AA, Nietert PJ, Egede LE. Effect of depression on all-cause mortality of adults with cancer and differential effects by cancer site. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(5): 396–402.
38. Currier MB, Nemeroff CB. Depression as a risk for cancer: from pathophysiological advances to treatment implications. *Ann Rev Med* 2014; 65: 203–221. doi: 10.1146/annurev-med-061212-171507.
39. Slovacek L, Slánská I, Slovacková B et al. Screening for depression of metastatic ovarian cancer in a programme of palliative care. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(10): 655–659.
40. Lloyd-Williams M, Payne S, Reeve J et al. Thoughts of self-harm and depression and prognostic factors in palliative care. *J Affect Disorders* 2013; 166: 324–329. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.029.
41. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry and mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(9): 609–625. doi: 10.1038/nrn3381.

# Nádorová hypoxia – molekulárne mechanizmy a klinický význam

## Tumour Hypoxia – Molecular Mechanisms and Clinical Relevance

Takáčová M.<sup>1,2</sup>, Pastoreková S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Oddelenie molekulárnej medicíny, Virologický ústav, Slovenská akadémia vied, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

Kyslík je absolútne nevyhnutný pre fungovanie živých organizmov a zmeny v jeho koncentrácii majú dramatické následky. V nádorovom tkanive zohráva kyslík významnú úlohu v produkcii energie a modulácii oxidačno-redukčnej rovnováhy. Výsledkom jeho nedostatočnej hladiny je hypoxia, ktorá predstavuje charakteristickú črtu nádorového mikroprostredia. Kľúčovým koordinátorom odpovede na hypoxiu na bunkovej úrovni je hypoxiou-indukovaný transkripčný faktor, ktorý reguluje expresiu viac ako stovky génov zapojených do významných bunkových procesov. Z klinického hľadiska sú fenotypové zmeny navodené hypoxiou veľmi závažné. Nádorová hypoxia je asociovaná s rezistenciou voči terapii, progresiou a rekurenciou ochorenia ako aj so zvýšenou mortalitou. Preto intratumorová hypoxia predstavuje vážny terapeutický problém a jej detekcia môže prispieť k zlepšeniu stratifikácie pacientov pre vhodnú terapiu. V súčasnej dobe dostupné stratégie zamerané na detekciu hypoxie v nádorovom tkanive prinášajú pomerne dosť limitácií, napr. invazívnosť, nedostupnosť tkaniva, nízku citlivosť, nepresnú interpretáciu a pod. Na druhej strane sa však ponúka využitie endogénnych markerov hypoxie, ktorých detekcia prostredníctvom imunohistochemie je pomerne ľahká, dostupná, reprodukovateľná a použiteľná nielen prospektívne, ale aj retrospektívne na archivovaných vzorkách tkanív. Patrí medzi ne napr. karbonická anhydráza IX (CA IX), ktorá v súčasnosti predstavuje jeden z prominentných indikátorov chronickej hypoxie v nádoroch. Hypoxiou-indukované proteíny (vrátane CA IX) sú zároveň aj potenciálnymi terčami protinádorovej terapie a ich praktické využitie je predmetom intenzívneho výskumu.

### Kľúčové slová

hypoxia – nádorové mikroprostredie – hypoxiou-indukovaný faktor – rezistencia – karbonická anhydráza IX

### Summary

Oxygen is absolutely essential for correct functioning of living organisms and alterations in its concentration lead to serious consequences. In tumor tissues, oxygen plays an important role in energy production and modulation of red-ox balance. Insufficient oxygen supply within tissues results in hypoxia that is a characteristic feature of the tumor microenvironment. Hypoxia-inducible transcriptional factor represents a key executor of a cellular and molecular response to hypoxia and can activate the expression of more than hundred genes involved in various essential cellular processes. From the clinical point of view, phenotypic alterations caused by hypoxia are serious. Tumor hypoxia has been associated with resistance to therapy, disease progression and recurrence as well as increased mortality. Therefore, intratumoral hypoxia represents a clinically relevant problem, and its detection within tumors is very important for patient stratification for a suitable treatment. Currently available strategies directed towards the detection of hypoxic regions within tumor tissue suffer from numerous limitations e.g. invasiveness, inaccessibility of tumor tissue, low sensibility, inaccurate interpretation etc. On the other hand, the use of an intrinsic endogenous hypoxic marker, which can be detected through immunohistochemistry, is relatively simple, routinely available, and reproducible and can be performed on both prospective and retrospective samples. These include carbonic anhydrase IX (CA IX), one of the most strongly hypoxia-induced proteins and a prominent indicator of chronic hypoxia. Moreover, hypoxia-induced proteins (including CA IX) are also potential targets of anticancer therapy, and their practical application is a subject of intense research.

### Key words

hypoxia – tumor microenvironment – hypoxia-inducible factor – resistance – carbonic anhydrase IX

Práca bola podporená Evropským fondom pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky OP VaVpl – RECAMO (CZ.1.05/2.1.00/03.0101), projektem MŠMT – NPU I – LO1413, Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem Slovenskej republiky (ITMS 26240220087) a Vedeckou grantovou agentúrou Ministerstva školstva SR a Slovenskej akadémie vied VEGA 2/0152/12.

This study was supported by European Regional Development Fund and the state budget of the Czech Republic for Regional Centre for Applied Molecular Oncology – RECAMO (CZ.1.05/2.1.00/03.0101), the project MEYS – NPS I – LO1413, European Regional Development Fund and the State Budget of the Slovak Republic (ITMS 26240220087) and the Slovak Scientific Grant Agency VEGA 2/0152/12.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.  
Oddelenie molekulárnej medicíny  
Virologický ústav  
Slovenská akadémia vied  
Dúbravská cesta 9  
845 05 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: silvia.pastorekova@savba.sk

Obdržané/Submitted: 27. 3. 2015

Prijaté/Accepted: 13. 4. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015183>

## Úvod

Hypoxia ako súčasť nádorového mikroprostredia a charakteristika pevných nádorov bola po prvýkrát popísaná pred viac ako 60 rokmi. Pomerne rýchlo bolo zrejmé, že bude predstavovať vážny klinický problém spojený s neúčinnou terapiou. Hoci sa za posledné obdobie podarilo prostredníctvom mnohých klinických a experimentálnych štúdií prispieť k pochopeniu hypoxie a jej vplyvu na bunkovej/molekulárnej úrovni, cieľená terapia hypoxických nádorov zostáva naďalej otvorená.

Termín hypoxia používame na označenie situácie s nedostatočnou hladinou kyslíka, ktorá nastáva nielen v nádoroch, ale aj v zdravých tkanivách a v ranách. Naproti tomu normálna hladina kyslíka v tkanivách je označovaná ako tkanivová normoxia, resp. physioxia a jej hladina je medzi tkanivami značne variabilná. Kým v prípade obličky bola dokázaná hladina kyslíka na úrovni  $9,5 \pm 2,6 \% O_2$ , tak v prípade mozgu je to hodnota  $4,4 \pm 0,3 \% O_2$  [1].

Hypoxia rôzneho stupňa je charakteristická pre väčšinu pevných nádorov. Prispieva k nej mnoho rôznych faktorov vrátane rýchleho rastu nádorovej masy a jej nedostatočnej vaskularizácie. Je známe, že aj v rámci konkrétneho nádora je situácia veľmi heterogénna, a tak odlišujeme miesta s miernou hypoxiou ( $\leq 2 \% O_2$ ) od miest so striktnou hypoxiou ( $< 0,1 \% O_2$ ). Pritom pre vyjadrenie hladiny koncentrácie kyslíka sa najčastejšie v medicíne používa buď milimeter ortuťového stĺpca ( $1 \text{ mmHg} = 0,13 \% O_2$ ,  $133,322 \text{ Pa}$ ) alebo percento ( $1 \% O_2 = 7,6 \text{ mmHg}$ ,  $1013 \text{ kPa}$ ) [1]. Okrem toho dochádza v tkanive často aj k striedaniu fázy hypoxie s fázou reoxygénácie.

K vzniku hypoxie dochádza v dôsledku proliferácie nádorových buniek, ktoré sa dostanú do vzdialenosti prekračujúcej difúziu kapacitu kyslíka z najbližšej cievy ( $100\text{--}150 \mu\text{m}$ ) a sú nedostatočne zásobované kyslíkom a nutričnými látkami. Okrem toho cievny systém nádorového tkaniva je veľmi nedokonalý, vytvára množstvo slepých zakončení, obštrukcií a nefunkčných arterio-venózných prepojení, čím prispieva k narastajúcej absencii kyslíka a živín v tkanive ako aj k vytváraniu nádorového mikrospros-

tredia s nižším pH [2]. Dlhodobá existencia hypoxie v nádorovom tkanive má za následok odumieranie buniek a vznik nekrotických oblastí obklopených prežívajúcimi adaptabilnými bunkami.

## Adaptácia buniek na hypoxiu

Hypoxia predstavuje nepriaznivý faktor, ktorý v mnohých situáciách môže viesť k bunkovej smrti. Avšak práve v dôsledku adaptácie na hypoxiu dokážu mnohé bunky prežiť aj spomínané nepriaznivé podmienky. V procese adaptácie na hypoxiu sa spúšťa kaskáda rôznych zmien v génovej expresii a metabolizme s cieľom eliminovať stres vyvolaný hypoxiou a umožniť prežívanie nádorových buniek (obr. 1A). Výsledkom toho je tzv. tolerancia hypoxie, ktorá výrazne prispieva k rozvoju karcinogenézy a k rezistencii na rádioterapiu a chemoterapiu [3]. Jedným z prvých adaptačných mechanizmov na hypoxiu je inhibícia bunkovej smrti. Okrem toho dochádza k indukcii angiogenézy s cieľom zvýšiť okysličenie nádorových buniek. Hypoxické nádorové bunky nadobúdajú tzv. onkogénny metabolizmus a podliehajú s vyššou frekvenciou mutáciám. Významný je aj vplyv hypoxie na schopnosť buniek invadovať a metastázovať. Hypoxia tak vytvára selekčný tlak v prospech klonálnej expanzie nádorových buniek s agresívnejším fenotypom [4].

## Signálna dráha indukovaná hypoxiou a hypoxiou-indukovaný faktor

Kľúčovú pozíciu pri reakcii na zníženú dostupnosť kyslíka na molekulovej úrovni má hypoxiou-indukovaný faktor (HIF), ktorý spúšťa expresiu cieľových génov nevyhnutných pre prežitie buniek [5]. HIF je transkripčný faktor regulujúci expresiu génov zodpovedných za reakciu bunky na hypoxické prostredie. Je to heterodimér tvorený z dvoch podjednotiek, z konštitutívne exprirovanej  $\beta$ -podjednotky (označovanej HIF- $\beta$ , resp. ARNT) a z regulovateľnej  $\alpha$ -podjednotky, ktorej stabilita a transkripčná aktivita závisí od koncentrácie kyslíka. Podjednotka  $\alpha$  sa nachádza v troch izoformách, HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  (inak známa ako EPAS-endoteliálny proteín s PAS doménou) a HIF-3 $\alpha$  [6].

## Regulácia stability a aktivity transkripčného faktora HIF-1

Transkripčia génu HIF-1 $\alpha$  je závislá predovšetkým na aktivite transkripčného faktora SP1. Avšak v promótorovej oblasti génu *HIF-1 $\alpha$*  sú prítomné väzbové miesta aj pre iné transkripčné faktory, ako napr. AP-1, NF-1, NF- $\kappa$ B. V podmienkach hypoxie je účinnosť translácie proteínu HIF-1 $\alpha$  zaručená prostredníctvom existencie IRES (internal ribosome entry site) sekvencie v 5'-neprekladanej oblasti [7].

## Prolyl- a asparaginyhydroxylácia a ubikvitinácia

K degradácii podjednotky HIF-1 $\alpha$  v normoxických podmienkach dochádza prostredníctvom degradačnej domény závislej od kyslíka (oxygen-dependent degradation domain – ODD) [8]. V ODD doméne sú dva prolylové zvyšky (Pro<sup>564</sup> a Pro<sup>402</sup>), ktoré sú hydroxylované enzýmami s prolyl hydroxylázovou doménou (prolyl hydroxylase domain – PHD), pričom k spomínanej reakcii dochádza v závislosti od kyslíka a iónov železa (Fe<sup>2+</sup>) [9,10]. Doposiaľ boli identifikované tri prolyl hydroxylázy závislé na 2-oxoglutaráte (PHD1, PHD2 a PHD3), ktorých aktivita je v podmienkach buď hypoxie alebo pri nahradení Fe<sup>2+</sup> alebo 2-oxoglutarátu potlačená, čo vedie k stabilizácii HIF-1 $\alpha$  podjednotky [11]. Štúdie založené na RNA interferencii odhalili, že vo väčšine buniek je pre aktiváciu proteínu HIF postačujúce potlačenie aktivity PHD2 [12,13]. Za normálnych okolností je vo väčšine buniek dominantný enzým PHD2, avšak v podmienkach so zvýšenou expresiou PHD1 (napr. v odpovedi na stimuláciu hormónmi) alebo PHD3 (napr. pri predĺženom trvaní hypoxie) dochádza k posilneniu ich funkcie v rámci hydroxylácie podjednotky HIF-1 $\alpha$  [13].

Pri degradácii podjednotky HIF-1 $\alpha$  sú hydroxylované proliny rozpoznávané nádorovým supresorovým proteínom von Hippel-Lindau (VHL), ktorý sa spolu s elongínom B a C, Cullinom 2 a Rbx podieľa na vytvorení funkčnej E3 ubikvitín ligázy (pVHL-elonginB-eleninC-Cul2-Rbx) ubikvitinujúcej podjednotku HIF-1 $\alpha$  pred následnou degradáciou v proteazóme (obr. 1B) [14].



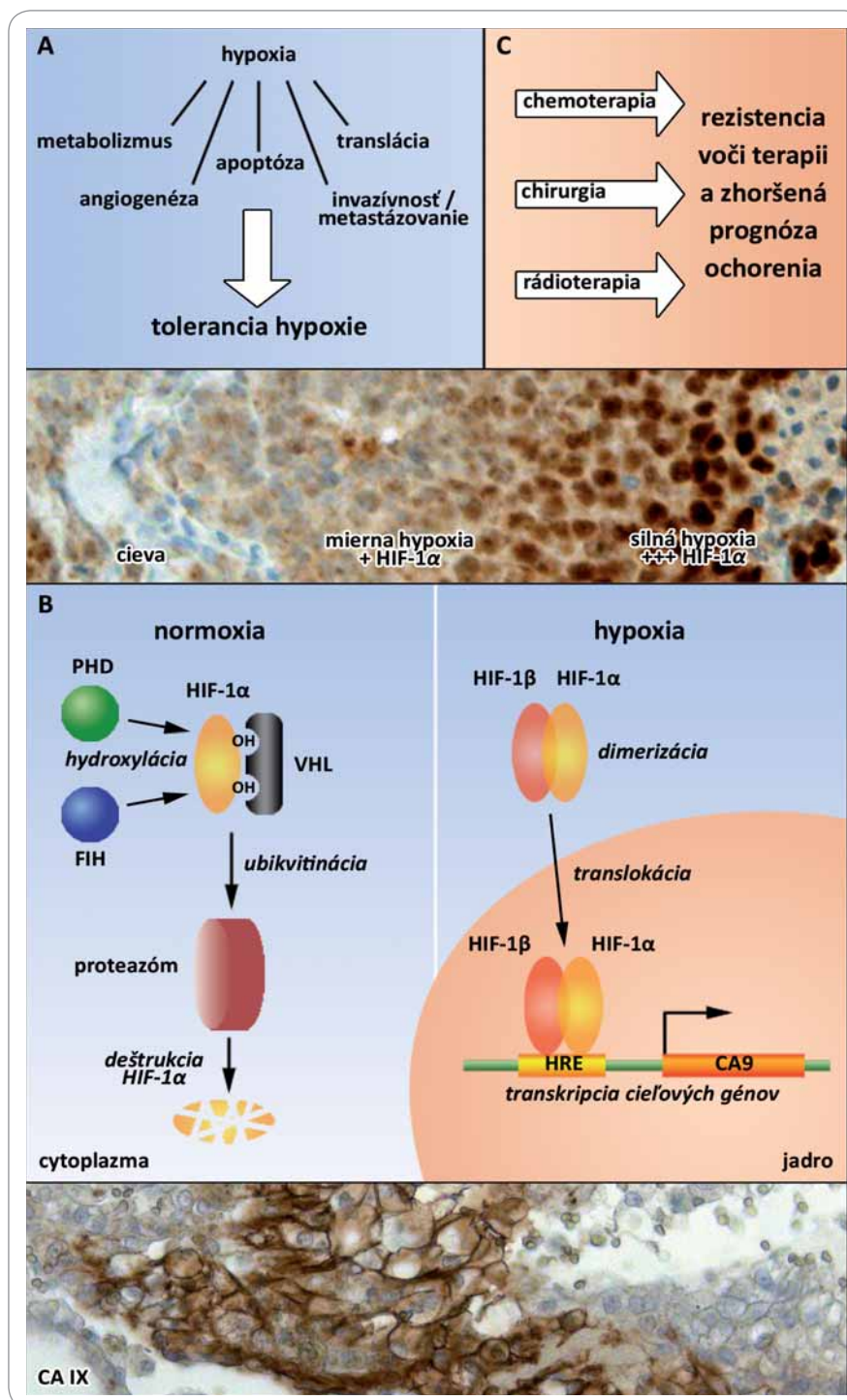
K degradácii podjednotky HIF-1 $\alpha$  v normoxii dochádza za menej ako 5 minút. Proteín HIF-1 $\alpha$  má okrem bHLH/PAS a ODD domény aj transaktivačnú doménu (N-TAD t.j. N-terminálnu resp. C-TAD t.j. C-terminálnu) [15]. V rámci C-TAD domény dochádza k hydroxylácii asparagínových zvyškov (Asn<sup>803</sup>) prostredníctvom asparaginyln hydroxylázy závislej na 2-oxoglutaráte (inak označovanej ako FIH – faktor inhibujúci HIF). Spomínaná hydroxylácia bráni naviazaniu sa ko-aktivátorov CBP (CREB-väzbový proteín) a p300, čím dochádza k inhibícii transaktívácie HIF-1 $\alpha$  v normoxických podmienkach [7,16].

V hypoxii sú enzýmy PHD aj FIH v dôsledku nízkej hladiny O<sub>2</sub> inaktívované, čo má za následok stabilizáciu podjednotky HIF-1 $\alpha$ , jej translokáciu do jadra a dimerizáciu s podjednotkou HIF-1 $\beta$ . Takto vytvorený komplex HIF-1 sa spolu s ko-aktivátormi (CBP/p300, Ref-1, SRC-1, TIF2) viaže na hypoxické responzívne elementy (HRE-hypoxia response element; 5'-G/ACGTG-3') nachádzajúce sa v promótorových, resp. enhancerových oblastiach jednotlivých hypoxiou-regulovaných cieľových génov a spúšťa ich transkripciu (obr. 1B). Najznámejšie cieľové gény sú zahrnuté vo viacerých významných procesoch, akými sú glykolyza, erytropoéza a angiogenéza [17,18].

### Fosforylácia

Fosforylácia podjednotky HIF-1 $\alpha$  je realizovaná prostredníctvom p42/p44 a p38 kináz. Vzhľadom na osem serínových zvyškov v HIF-1 $\alpha$ , ktoré môžu byť fosforylované prostredníctvom mitogénom-aktivovanej proteín kinázy (mitogen-activated protein kinases – MAPK), platí, že aktivovaná MAPK signálna dráha vedie k zvýšenej transkripčnej aktivite komplexu HIF-1 [19]. Transaktivačná funkcia komplexu HIF-1 je zvýšená nielen v dôsledku preferenčne zvýšenej väzby HIF- $\beta$  k fosforylovanej  $\alpha$ -podjednotke, ale aj v dôsledku toho, že fosforylácia Thr<sup>796</sup> bráni hydroxylácii Asn<sup>803</sup> prostredníctvom proteínu FIH [20,21].

Okrem horeuvedených modifikácií bola vo vzťahu k regulácii stability a aktivity proteínu HIF-1 $\alpha$  popísaná aj lyzínacetylácia, nitrozylácia a sumoylácia [22–24].



Obr. 1A. Molekulárne mechanizmy vedúce k hypoxickej tolerancii.

**1B. Regulácia stabilizácie a transaktívácie transkripčného faktora HIF-1 v závislosti od kyslíka.** V normoxických podmienkach dochádza k hydroxylácii podjednotky HIF-1 $\alpha$  prostredníctvom prolyl hydroxyláz (PHD) a asparaginyln hydroxyláz (FIH). Hydroxylované proliny sú rozpoznávané nádorovým supresorovým proteínom von Hippel-Lindau (VHL). Po ubiquitinácii je podjednotka HIF-1 $\alpha$  degradovaná v proteazóme. V hypoxických podmienkach nedochádza k hydroxylácii HIF-1 $\alpha$  a následne ani k VHL-sprostredkovanej degradácii, čoho výsledkom je stabilizácia a dimerizácia s podjednotkou HIF-1 $\beta$ . Po translokácii do jadra a rozpoznaní hypoxického-responzívneho elementu (HRE) je aktivovaná transkripcia hypoxiou-regulovaných génov napr. karbonickej anhydrázy 9 (CA9).

**1C. Rezistencia hypoxických nádorov voči terapii a jej klinický význam.**

### Ostatné izoformy $\alpha$ -podjednotky proteínu HIF

Vzhľadom na podobnú štruktúru a aminokyselinovú sekvenciu medzi podjednotkami HIF-1 $\alpha$  a HIF-2 $\alpha$  je zrejmé, že budú mať aj podobné mechanizmy regulácie. Okrem toho však existujú aj rozdiely, napr. v distribúcii jednotlivých izoform. Kým HIF-1 $\alpha$  mRNA je exprimovaná vo väčšine ľudských tkanív, tak expresia HIF-2 $\alpha$  je obmedzená a skôr špecifická pre endotelové bunky [25].

Podjednotka HIF-3 $\alpha$  je v hypoxických podmienkach schopná rovnako ako ostatné dve izoformy dimerizácie s  $\beta$ -podjednotkou a následnej transaktívácie cieľových génov [26]. Doposiaľ bolo identifikovaných niekoľko skrátených variantov HIF-3 $\alpha$  vznikajúcich v dôsledku zostrihu (splicingu). Z nich najviac charakterizovaný je tzv. inhibičný proteín s PAS doménou (IPAS), ktorý je skrátený o časť nachádzajúcu sa za PAS B doménou. Vzhľadom na chýbajúce domény (ODD a TAD) nie je IPAS schopný transaktívácie cieľových génov. Jeho expresia však môže byť v hypoxických podmienkach zvýšená prostredníctvom HIF-1 $\alpha$  transaktívácie. Naproti tomu bolo pozorované, že IPAS má dominantne negatívny vplyv na HIF-1 $\alpha$ , čo naznačuje existenciu negatívnej spätnej väzby [27].

### Hypoxiou-indukované cieľové gény a ich úloha v bunke

S ohľadom na *in vivo* rozdiely medzi jednotlivými bunkami a tkanivami, ktoré sa na zmeny v dostupnosti kyslíka musia nevyhnutne adaptovať, nie je vôbec prekvapivé, že dôsledky vyvolané aktiváciou transkripčného komplexu HIF sa od bunky k bunke líšia. Jednou z foriem adaptácie nádorových buniek na hypoxiu je pomerne rýchle zníženie syntézy proteínov (až na úroveň 30–40 % normálnej hladiny), nakoľko proteosyntéza predstavuje energeticky náročný proces, ktorý je pre bunku v takto obmedzených podmienkach neudržateľný (obr. 1A) [3]. Na druhej strane napriek zníženej hladine proteosyntézy existuje skupina proteínov, ktorých hladina je v podmienkach hypoxie indukovaná.

V dnešnej dobe je známa viac ako stovka cieľových génov, ktoré sú rozpoznávané transkripčným komplexom HIF a ktoré sa

podieľajú na erytropoéze, angiogenéze a metabolizme glukózy [28,29]. Najstarší a najviac preskúmaný mechanizmus regulácie transkripcie v podmienkach hypoxie je známy pre hormón erytropoetín (EPO) produkovaný prevažne v obličke a nevyhnutný pre erytropoézu [30]. V podmienkach s nízkou hladinou kyslíka je indukovaná expresia EPO, ktorá vedie k zvýšenej tvorbe červených krviniek v snahe zachovať homeostázu dostatočným prísunom kyslíka do tkanív. Hypoxia indukuje aj expresiu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) a jeho receptora (VEGFR), ktoré sa zúčastňujú na angiogenéze a stimulujú proliferáciu endotelových buniek. Okrem toho je cirkulácia krvi regulovaná cievnym tlakom prostredníctvom produkcie: NO (NO syntázou – iNOS), CO (hém oxygénázou 1 – HO-1), endotelínu (ET-1), adrenomedulínu (ADM) a  $\alpha_1$ -adrenergného receptora. V hypoxii dochádza aj k zvýšenej expresii proteínov, akými sú matrixová metaloproteináza (MMP), inhibitor plazminogénového aktivátora (PAI) a angiopoetín [28].

Expresia génov erytropoézy a angiogenézy je zahrnutá v celkovej a systémovej odpovedi organizmu na hypoxiu. Okrem toho však prebiehajú aj reakcie na úrovni bunky. Jednou z nich je prepnutie bunky z aeróbného na anaeróbný metabolizmus. Spomínaný efekt, ktorý zahŕňa zníženie oxidačnej fosforylácie a zvýšenie anaeróbnej glykolyzy, bol po prvýkrát popísaný Pasteurom. V dôsledku anaeróbnej glykolyzy je však hladina vytvoreného ATP nedostatočná. Z dôvodu zvýšeného príjmu glukózy do bunky je indukovaná expresia glukózových transportérov (GLUT1 a GLUT3). Okrem toho však dochádza aj k indukcii a zvýšenej aktivite glykolytických enzýmov (napr. hexokináza 1/2 – HK1/2, laktát dehydrogenáza A – LDHA, pyruvát dehydrogenáza kináza 1 – PDK1). Ich expresia je regulovaná práve prostredníctvom komplexu HIF-1 a v procese adaptácie bunky na hypoxické prostredie [31,32].

V hypoxii pozorujeme okrem zmien v metabolizme buniek aj iné javy. Jedným z nich je acidóza, ktorá v nádorových bunkách spôsobuje kyslejšie extracelulárne pH oproti extracelulárnemu pH v zdravom tkanive. Naproti tomu

hodnoty intracelulárneho pH sú medzi nádorovými a zdravými bunkami porovnateľné. Stabilné intracelulárne pH je pre každú bunku nevyhnutné. K jeho udržiavaniu prispieva expresia viacerých membránových transportérov a výmenníkov, medzi ktoré patria napr. monokarboxylátový transportér (MCT4) alebo sodíkovovo-vodíkový výmenník (NHE1). Do skupiny hypoxiou-indukovaných génov, ktorých produkty sa podieľajú na regulácii pH, patrí aj membránová karbonická anhydráza IX (CA IX). V podmienkach hypoxie dochádza okrem doposiaľ spomínaných génov aj k indukcii expresie génov zodpovedných za bunkovú proliferáciu, adhéziu, invazívnosť a i. [33].

### Nádorová hypoxia a jej klinický význam

Na základe mnohých klinických štúdií je zrejmé, že hypoxické nádory sú rezistentnejšie voči dostupnej protinádorovej terapii, vrátane rádio- a chemoterapie [34]. K chemorezistencii dochádza nielen na základe faktu, že aplikované chemoterapeutiká sú vzhľadom k nedostatočnej cievnej sieti neefektívne doručované do hypoxických oblastí nádorov, ale aj kvôli zníženej proliferatívnej aktivite hypoxických buniek a zníženej apoptóze (v dôsledku mutácie *p53*) (obr. 1C) [35]. K chemorezistencii prispieva tiež hypoxiou-indukovaná expresia génu mnohohočetnej liekovej rezistencie (*MDR1*), v promótorovej oblasti ktorého sa nachádza funkčné HRE miesto a produktom ktorého je P-glykoproteín [36]. Takto rezistentné bunky nie sú prostredníctvom konvenčnej chemoterapie efektívne eliminované.

Nádorová hypoxia predstavuje vážny problém aj z hľadiska rádioterapie. Pacienti s hypoxickými nádormi dosahujú oveľa horšie liečebné výsledky s celkovo kratšou dobou prežívania. Fenomén rádierezistencie bol po prvýkrát popísaný v roku 1955 Thomlinsonom a Grayom, ktorí odhalili prítomnosť hypoxických nádorových buniek v malígnych nádoroch [37]. Rádiosenzitivita tkanív je založená na fakte, že dobre okysličené tkanivá sú senzitivnejšie na letálny efekt ionizujúceho žiarenia nakoľko molekuly kyslíka reagujú s vznika-

júcimi voľnými radikálmi v miestach poškodenia DNA a fixujú ich, v dôsledku čoho dochádza k bunkovej smrti. Výsledkom nedostatočnej hladiny kyslíka je až trojnásobne vyššia rezistencia hypoxických buniek voči rádioterapii v porovnaní so situáciou v normoxii.

Súčasný chemo- a rádioterapeutický prístup sú v dôsledku hypoxiou-indukovanej rezistencie schopné dostatočne a účinne eliminovať len senzitívne nádorové bunky. Rezistentné bunky sú ochránené a následne poskytujú základ pre relaps ochorenia a vznik nových nádorov a metastáz, ktoré sú malignejšie, invazívnejšie a rezistentnejšie, čím sa prognóza pacienta výrazne zhoršuje. Preto sa do pozornosti dostávajú nové stratégie, ktoré by prispeli k riešeniu spomínaného problému. V prípade rádioterapie sa využíva zvýšenie oxygenácie tumoru (prostredníctvom hyperbarickej oxygenácie, transfúzie a aplikácie erytropoetínu) a frakcionovaná rádioterapia. Prínosom frakcionácie je dosiahnutie vyváženého účinku rádioterapie, t.j. maximálny biologický účinok na nádorové bunky a súčasne minimálny účinok na zdravé tkanivo [38]. V prípade chemoterapie sa ako riešením javí využitie metronomickej chemoterapie, ktorá je založená na dlhodobom podávaní nízkych dávok chemoterapie. Na rozdiel od konvenčnej chemoterapie je účinnejšia a dobre tolerovaná [39].

V súvislosti s rezistenciou na terapiu sa v súčasnej dobe do pozornosti dostáva aj problematika nádorových kmeňových buniek, ktoré sa podieľajú na raste a udržiavaní nádorov a prispievajú k rekurencii nádorového ochorenia po terapii [40]. Hypoxia prispieva k dediferenciácii nádorových buniek ako aj k navodeniu a udržiavaniu kmeňového fenotypu. Hoci mechanizmy a signálne dráhy ovplyvňujúce hypoxiu a nádorové kmeňové bunky nie sú úplne objasnené, výsledky výskumu poukazujú na interakciu medzi transkripcným faktorom HIF-1 $\alpha$  a transkripcnými faktormi zodpovednými za fenotyp kmeňových buniek, napr. Sox2, Klf4, c-Myc, Oct4 a Nanog ako aj signálnymi dráhami napr. Notch, Wnt alebo Smad/TGF $\beta$ , ktoré sú zodpovedné za proliferáciu a diferenciáciu buniek [41–43].

Okrem spomínanej rezistencie voči konvenčným protinádorovým stratégiám je existencia hypoxie spojená aj s horšou prognózou z pohľadu chirurgického riešenia ochorenia. Hlavnou príčinou je predovšetkým fakt, že hypoxické nádory majú predispozíciu k získaniu metastatického fenotypu a invazívnosti, a pre nádorové bunky je charakteristická zvýšená frekvencia mutácií [35].

### Stratégie stanovenia nádorovej hypoxie

Nádorová hypoxia predstavuje relevantný klinický fenomén, ktorý ovplyvňuje terapiu a progresiu nádorového ochorenia ako aj celkové prežívanie pacientov. Detekcia hypoxických oblastí v nádoroch je preto kritická z pohľadu stratifikácie pacientov pre optimálnu terapiu ako aj z pohľadu prognózy ochorenia.

Jeden z najstarších spôsobov, ktorý bol po prvýkrát popísaný v roku 1986 Weissom a Fleckensteinom, predstavuje lokálne použitie polarografickej mikroelektrody v nádorovom tkanive pacienta *in vivo*. Aplikáciou tohto merania bola potvrdená existencia hypoxického mikroprostredia v nádorovom tkanive (porovnanie hladiny koncentrácie kyslíka v zdravom prsníku – 65 mmHg vs. v prsníkovom karcinóme – 30 mmHg) [44]. Kým na jednej strane je táto metóda vzhľadom na technické vybavenie ľahko realizovateľná, tak na druhej strane má invazívny charakter a jej použitie je limitované vzhľadom k dostupnosti nádorového tkaniva.

Alternatívu k mikroelektrode predstavuje aplikácia pimonidazolu – nitroimidazolovej zlúčeniny, ktorá je redukovaná v podmienkach hypoxie a ktorá sa selektívne viaže na makromolekuly v hypoxických bunkách. Pimonidazol sa podáva pred odberom biopsie a následne je jeho akumulácia v hypoxických oblastiach tkaniva (pod hladinou koncentrácie kyslíka 10 mmHg) vizualizovaná prostredníctvom špecifických protilátok a imunohistochemie [45]. Tento prístup je prínosný nielen z pohľadu detekcie nádorovej hypoxie prostredníctvom tzv. exogénneho markera, ale aj z dôvodu senzitivizácie hypoxických

buniek, ktoré sú následne citlivejšie voči rádioterapii [46].

Za posledné dve desaťročia sa do predia dostávajú nové zobrazovacie stratégie, ktoré ponúkajú širší pohľad vzhľadom na lokalizáciu a dynamiku nádorovej hypoxie. Takýto neinvazívny prístup stanovenia hypoxie v nádorovom tkanive ponúka napr. pozitronová emisná tomografia (PET). Táto stratégia je veľmi vhodná nie len preto, že ponúka celkový pohľad na nádorové tkanivo, ale aj z dôvodu možnosti opakovaného merania, ako aj širokej aplikovateľnosti pre všetky typy nádorov. Pre úspešnosť a relevantnosť zobrazovania je však veľmi dôležité, aby mal použitý rádioaktívne-značený nosič optimálne farmakokinetické parametre a aby bol minimalizovaný signál z pozadia. Zjednodušene sa PET nosiče dajú rozdeliť do dvoch skupín vzhľadom na to, či majú alebo nemajú nitroimidazolový charakter.

Medzi vybraných zástupcov nitroimidazolovej skupiny patria [ $^{18}$ F]-fluoromisonidazol ([ $^{18}$ F]-FMISO), [ $^{18}$ F]-fluoroazomycin arabinosid ([ $^{18}$ F]-FAZA) a [ $^{18}$ F]-fluoroerytroimidazol ([ $^{18}$ F]-FETNIM). Mechanizmus ich fungovania spočíva v redukcii NO $_2$  skupiny v hypoxických bunkách a v naviazaní sa vytvorených aniónov na makromolekuly nádorových buniek. V nekrotických oblastiach nedochádza k redukcii, v dôsledku čoho nosič difunduje von z bunky [47]. K zástupcom druhej skupiny nosičov patria [ $^{18}$ F]-fluorodeoxyglukóza ([ $^{18}$ F]-FDG; s pomerne širokým klinickým využívaním) a Cu-ATSM (komplex medi- a dithiosemikarbazónu, pri ktorom dochádza k redukcii Cu $^{2+}$  na Cu $^{1+}$ ). Prvý zavedený nosič, [ $^{18}$ F]-FMISO, predstavuje tzv. zlatý štandard a bol najviac používaný na identifikáciu hypoxických oblastí v nádorových tkanivách pacientov. V porovnaní s novoobjavenými nosičmi však vykazuje suboptimálne vlastnosti. Do popredia sa preto dostáva Cu-ATSM nosič, ktorý je účinnejšie vychytávaný bunkami a poskytuje lepšie zobrazovacie možnosti [48]. Navyše kým v prípade nitroimidazolových nosičov značených s izotopom [ $^{18}$ F] je polčas rozpadu necelé 2 hod, tak vzhľadom na skutočnosť, že nosič Cu-ATSM môže byť značený



aj s izotopmi s dlhším polčasom rozpadu (12,7 hod pri [ $^{64}\text{Cu}$ ] alebo 61,9 hod pri [ $^{67}\text{Cu}$ ]), je jeho použitie vhodné tiež na predĺžené merania [49].

Alternatívou k PET je magnetická rezonancia (MRI), predovšetkým BOLD MRI (blood oxygen level dependence MRI). Princíp tejto metódy spočíva v existencii deoxyhemoglobínu v hypoxických podmienkach, ktorý vytvára lokálny magnetický gradient a dokáže interagovať v externom magnetickom poli [50]. Nevýhoda spočíva v negatívnom vplyve distribúcie krvi ako aj celkového objemu krvi v organizme na získané údaje. Metóda ako taká neposkytuje absolútne hodnoty koncentrácie kyslíka v tkanive, ale zachytáva len zmeny v oxygenácii krvi. Okrem BOLD MRI sa najnovšie objavuje aj DCE MRI (dynamic contrast-enhanced MRI) stratégia založená na nízkomolekulovom gadolíniovom nosiči.

Doposiaľ spomínané prístupy zamerané na detekciu nádorovej hypoxie prinášajú množstvo výhod, ale aj mnohé nevýhody. Okrem toho, že niektoré z nich majú invazívny charakter, sú pomerne dosť zaťažené nádorovou heterogenitou a dajú sa uplatniť len prospektívne. Naproti tomu detekcia tzv. endogénneho bunkového markera charakteristického pre hypoxiu umožňuje jeho aplikáciu aj v retrospektívnych štúdiách.

Prostredníctvom špecifickej protilátky je možné prítomnosť markera stanoviť imunohistochemicky, rutinným spôsobom, prospektívne aj retrospektívne na archivovaných vzorkách. Na základe získaných výsledkov je možné konfrontovať expresiu endogénneho hypoxického markera s histopatologickými parametrami, progresiou a rekurenciou ochorenia, výsledkom liečby a pod. Okrem možnosti detekcie samotného realizátora bunkovej odpovede na hypoxiu – proteínu HIF-1, ponúka sa aj možnosť detekcie jeho cieľových génov (v podobe proteínov), ako napr. GLUT1 a VEGF. Na základe mnohých doposiaľ publikovaných štúdií sa za najrelevantnejší marker nádorovej hypoxie označuje proteín CA IX.

### Karbonická anhydráza IX

Karbonická anhydráza IX (CA IX) patrí do rodiny karbonických anhydráz – zinok-

-viažúcich metaloenzymov, ktoré katalyzujú reverzibilnú hydratáciu oxidu uhličitého na bikarbonátový ión a protón a prostredníctvom tejto aktivity sa zúčastňujú na rôznorodých biologických procesoch.

Prvotné informácie týkajúce sa identifikácie, charakterizácie a distribúcie CA IX boli získané prostredníctvom špecifickej monoklonovej protilátky M75 [51–53]. Na základe imunohistochemických analýz ľudských tkanív je potvrdená expresia proteínu CA IX v prirodzených podmienkach predovšetkým v tkanivách tráviaceho traktu, hlavne v bunkách sliznice žalúdka [54]. Proteín CA IX sa tiež nachádza v epiteli tenkého čreva a jeho expresia klesá smerom ku konečníku. Na druhej strane v porovnaní s obmedzenou expresiou CA IX v normálnych tkanivách je k dnešnému dňu identifikované a popísané celé spektrum najrozličnejších typov nádorových tkanív derivovaných z obličiek, pažeráka, hrubého čreva, pankreasu, pečene, pľúc, matrice, vaječníkov, mozgu, prsníka a štítnej žľazy [55–67].

Hypoxická regulácia génu *CA9* sa uskutocňuje prostredníctvom väzby transkripčného faktora HIF-1 do oblasti HRE lokalizovanej v pozícii –10/–3 vzhľadom na transkripčný počiatok [68]. V prípade svetlobunkových obličkových nádorov, u ktorých v dôsledku mutácií génu *VHL* dochádza k stabilizácii proteínu HIF-1 aj v normoxických podmienkach, pozorujeme vysokú hladinu CA IX a tzv. difúzny profil jej expzie v tkanive [69]. Na druhej strane v prípade nádorov s funkčným proteínom VHL je expresia proteínu CA IX viazaná do perinekrotických oblastí a vykazuje tzv. fokálny profil [68].

CA IX predstavuje vysoko aktívny transmembránový enzým, ktorého hlavná funkcia spočíva v ochrane hypoxických nádorových buniek pred intracelulárnou acidózou [70]. V kooperácii s bikarbonátovými transportérmi umožňuje efektívnejší prenos bikarbonátových iónov do bunky, čím neutralizuje vnútrobunkové pH. Navyše akumulácia protónov vo vonkajšom prostredí vedie k acidifikácii nádorového mikroprostredia. Okrem toho proteín CA IX predstavuje aktívny komponent bunkového migračného aparátu, v ktorom sa

podieľa na regulácii bunkovej adhézie ako aj pH regulácie na okraji migrujúcich buniek [71]. Vzhľadom na spomínané skutočnosti môžeme konštatovať, že proteín CA IX zohráva kľúčovú úlohu pri vzniku proinvasívneho nádorového mikroprostredia a súčasne predstavuje relevantnú molekulu metastatickej kaskády.

### CA IX – marker nádorovej hypoxie

Na základe mnohých štúdií bolo potvrdené, že expresia CA IX stanovená prostredníctvom imunohistochemie, alebo PCR-amplifikácie je úzko spojená s agresívnejším fenotypom a so zlou prognózou nádorového ochorenia, s mnohými histopatologickými parametrami, s rezistenciou na terapiu a prežívaním pacientov. Okrem toho vo vzťahu k iným metódam detekcie hypoxie v nádorovom tkanive bola dokázaná korelácia medzi CA IX a meraniami s mikroelektródou, resp. medzi CA IX a exogénnym markerom hypoxie – pimonidazolom [72–75]. K detekcii CA IX dochádza v relatívne rozsiahlych perinekrotických oblastiach, ktoré sú tvorené aj mierne hypoxickými a/alebo reoxygenovanými bunkami. Je teda zrejmé, že v porovnaní s imunohistochemickým značením proteínu HIF-1 ako aj jeho cieľových génov (*VEGF*, *GLUT1*) dochádza k miernym diskrepanciám oproti proteínu CA IX. Vysvetlenie spočíva najmä v rôznej senzitivite analyzovaných proteínov na hladinu kyslíka, v rôznych spôsoboch regulácie expzie hypoxických génov, resp. v rôznej stabilite proteínov (polčas rozpadu CA IX v okysličených bunkách je až 38 hod) [76–79]. Navyše Olive et al dokázali, že CA IX exprimujúce bunky z perinekrotických oblastí sú viabilné, klonogénne a rezistentné voči ionizujúcemu žiareniu [73].

S príchodom moderných prístupov založených na multianalýzach bol identifikovaný set hypoxických génov (tzv. hypoxic signature), ktorého súčasťou je aj CA IX a ktorého význam bol potvrdený z pohľadu prognózy ochorenia ako aj predikcie terapie [80–82].

Vzhľadom na unikátny profil expzie proteínu CA IX v nádorových tkanivách (v porovnaní so zdravými tkanivami) ako aj jeho významnú funkciu vo vzťahu k pH regulácii, adhézie a migrácii nádor-



rových buniek nie je prekvapivé, že patrí k pomerne často študovaným nádorovým biomarkerom. Významná je však nielen pozícia CA IX ako endogénneho markera hypoxie a prognostického indikátora, ale aj potenciál proteínu CA IX slúžiť ako terapeutický terč buď pre špecifické protilátky alebo inhibítory jeho enzymatickej aktivity [83].

## Záver

Nádorová hypoxia je klinicky významný fenomén so značným vplyvom na selekciu agresívnych nádorových subpopulácií a progresiu nádorovej choroby. Poznatky získané pri štúdiu tohto javu značne prispeli k pochopeniu príčin rezistencie hypoxických nádorov voči konvenčnej protinádorovej liečbe. Podnietili tiež rozvoj nových, cielených diagnostických a terapeutických stratégií, ktoré pri racionálnom uplatnení v onkologickej praxi môžu podstatne zlepšiť klinický manažment pacientov s rakovinou.

## Literatúra

- Carreau A, El Hafny-Rahbi B, Matejuk A et al. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia. *J Cell Mol Med* 2011; 15(6): 1239–1253. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x.
- Brown JM. The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy – eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture. *Cancer Res* 1999; 59(23): 5863–5870.
- Wouters BG, van den Beucken T, Magagnin MG et al. Targeting hypoxia tolerance in cancer. *Drug Resist Updat* 2004; 7(1): 25–40.
- Brown JM. Exploiting the hypoxic cancer cell: mechanisms and therapeutic strategies. *Mol Med Today* 2000; 6(4): 157–162.
- Pugh CW, Gleadle J, Maxwell PH. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer. Hypoxia signalling pathways. *Breast Cancer Res* 2001; 3(5): 313–317.
- Wang GL, Jiang BH, Rue EA et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(12): 5510–5514.
- Lando D, Peet DJ, Whelan DA et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science* 2002; 295(5556): 858–861.
- Huang LE, Gu J, Schau M et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O<sub>2</sub>-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(14): 7987–7992.
- Ivan M, Kondo K, Yang H et al. HIF1alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science* 2001; 292(5516): 464–468.
- Jaakkola P, Mole DR, Tian YM et al. Targeting of HIF-1alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292(5516): 468–472.
- Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5(5): 343–354.
- Berra E, Benizri E, Ginouves A et al. HIF prolyl-hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1alpha in normoxia. *EMBO J* 2003; 22(16): 4082–4090.
- Appelhoff RJ, Tian YM, Raval RR et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *J Biol Chem* 2004; 279(37): 38458–38465.
- Iwai K, Yamana K, Kamura T et al. Identification of the von Hippel-Lindau tumor-suppressor protein as part of an active E3 ubiquitin ligase complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(22): 12436–12441.
- Jiang BH, Zheng JZ, Leung SW et al. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor 1alpha. Modulation of transcriptional activity by oxygen tension. *J Biol Chem* 1997; 272(31): 19253–19260.
- Lando D, Peet DJ, Gorman JJ et al. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev* 2002; 16(12): 1466–1471.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: control of oxygen homeostasis in health and disease. *Pediatr Res* 2001; 49(5): 614–617.
- Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O<sub>2</sub>-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O<sub>2</sub>-regulated gene expression. *FASEB J* 2002; 16(10): 1151–1162.
- Richard DE, Berra E, Gothi E et al. p42/p44 mitogen-activated protein kinases phosphorylate hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) and enhance the transcriptional activity of HIF-1. *J Biol Chem* 1999; 274(46): 32631–32637.
- Suzuki H, Tomida A, Tsuruo T. Dephosphorylated hypoxia-inducible factor 1alpha as a mediator of p53-dependent apoptosis during hypoxia. *Oncogene* 2001; 20(41): 5779–5788.
- Lancaster DE, McNeill LA, McDonough MA et al. Disruption of dimerization and substrate phosphorylation inhibit factor inhibiting hypoxia-inducible factor (FIH) activity. *Biochem J* 2004; 383(3): 429–437.
- Jeong JW, Bae MK, Ahn MY et al. Regulation and destabilization of HIF-1alpha by ARD1-mediated acetylation. *Cell* 2002; 111(5): 709–720.
- Li F, Sonveaux P, Rabbani ZN et al. Regulation of HIF-1alpha stability through S-nitrosylation. *Mol Cell* 2007; 26(1): 63–74.
- Cheng J, Kang X, Zhang S et al. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1alpha during hypoxia. *Cell* 2007; 131(3): 584–595.
- Kewley RJ, Whitelaw ML, Chapman-Smith A. The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(2): 189–204.
- Gu YZ, Moran SM, Hogenesch JB et al. Molecular characterization and chromosomal localization of a third alpha-class hypoxia inducible factor subunit, HIF3alpha. *Gene Expr* 1998; 7(3): 205–213.
- Makino Y, Cao R, Svensson K et al. Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression. *Nature* 2001; 414(6863): 550–554.
- Wenger RH. Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation. *J Exp Biol* 2000; 203(8): 1253–1263.
- Semenza GL. Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med* 2003; 54: 17–28.
- Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(9): 4304–4308.
- Semenza GL. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1. *J Clin Invest* 2000; 106(7): 809–812.
- Maxwell PH. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. *Exp Physiol* 2005; 90(6): 791–797.
- Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 266–276.
- Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy. *Cancer Res* 1998; 58(7): 1408–1416.
- Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(6): 437–447.
- Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J et al. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene. *Cancer Res* 2002; 62(12): 3387–3394.
- Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955; 9(4): 539–549.
- Harada H. How can we overcome tumor hypoxia in radiation therapy? *J Radiat Res* 2011; 52(5): 545–556.
- Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better. *Curr Oncol* 2009; 16(2): 7–15.
- Heddeston JM, Li Z, Lathia JD et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Br J Cancer* 2010; 102(5): 789–795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551.
- Gustafsson MV, Zheng X, Pereira T et al. Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state. *Dev Cell* 2005; 9(5): 617–628.
- Li Y, Laterra J. Cancer stem cells: distinct entities or dynamically regulated phenotypes? *Cancer Res* 2012; 72(3): 576–580. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3070.
- Holcakova J, Nekulova M, Orzol P et al. Mechanisms of drug resistance and cancer stem cells. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 1): S34–S41.
- Vaupel P, Schlenger K, Knoop C et al. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized O<sub>2</sub> tension measurements. *Cancer Res* 1991; 51(12): 3316–3322.
- Varia MA, Calkins-Adams DP, Rinker LH et al. Pimonidazole: a novel hypoxia marker for complementary study of tumor hypoxia and cell proliferation in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 71(2): 270–277.
- Janssens GO, Rademakers SE, Terhaard CH et al. Accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide for laryngeal cancer: results of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1777–1783. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9315.
- Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18F-fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med* 2007; 37(6): 451–461.
- Holland JP, Lewis JS, Dehdashti F. Assessing tumor hypoxia by positron emission tomography with Cu-ATSM. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(2): 193–200.
- Laforest R, Dehdashti F, Lewis JS et al. Dosimetry of 60/61/62/64Cu-ATSM: a hypoxia imaging agent for PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(7): 764–770.
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993; 64(3): 803–812.
- Pastorekova S, Zavadova Z, Kostal M et al. A novel quasi-viral agent, MaTu, is a two-component system. *Virology* 1992; 187(2): 620–626.
- Pastorek J, Pastorekova S, Callebaut I et al. Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and a putative helix-loop-helix DNA binding segment. *Oncogene* 1994; 9(10): 2877–2888.
- Opavsky R, Pastorekova S, Zelnik V et al. Human MN/CA9 gene, a novel member of the carbonic anhydrase family: structure and exon to protein domain relationships. *Genomics* 1996; 33(3): 480–487.
- Pastorekova S, Parkkila S, Parkkila AK et al. Carbonic anhydrase IX, MN/CA IX: analysis of stomach complementary DNA sequence and expression in human and rat alimentary tracts. *Gastroenterology* 1997; 112(2): 398–408.
- Liao SY, Aurelio ON, Jan K et al. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of

- clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res* 1997; 57(14): 2827–2831.
56. McKiernan JM, Buttyan R, Bander NH et al. Expression of the tumor-associated gene MN: a potential biomarker for human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57(12): 2362–2365.
57. Turner JR, Odze RD, Crum CP et al. MN antigen expression in normal, preneoplastic, and neoplastic esophagus: a clinicopathological study of a new cancer-associated biomarker. *Hum Pathol* 1997; 28(6): 740–744.
58. Saarnio J, Parkkila S, Parkkila AK et al. Immunohistochemical study of colorectal tumors for expression of a novel transmembrane carbonic anhydrase, MN/CA IX, with potential value as a marker of cell proliferation. *Am J Pathol* 1998; 153(1): 279–285.
59. Vermeylen P, Roufosse C, Burny A et al. Carbonic anhydrase IX antigen differentiates between preneoplastic malignant lesions in non-small cell lung carcinoma. *Eur Respir J* 1999; 14(4): 806–811.
60. Kivela AJ, Parkkila S, Saarnio J et al. Expression of transmembrane carbonic anhydrase isoenzymes IX and XII in normal human pancreas and pancreatic tumours. *Histochem Cell Biol* 2000; 114(3): 197–204.
61. Ivanov S, Liao SY, Ivanova A et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol* 2001; 158(3): 905–919.
62. Haapasalo JA, Nordfors KM, Hilvo M et al. Expression of carbonic anhydrase IX in astrocytic tumors predicts poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2006; 12(2): 473–477.
63. Kowalewska M, Radziszewski J, Kulik J et al. Detection of carbonic anhydrase 9-expressing tumor cells in the lymph nodes of vulvar carcinoma patients by RT-PCR. *Int J Cancer* 2005; 116(6): 957–962.
64. Niemela AM, Hynninen P, Mecklin JP et al. Carbonic anhydrase IX is highly expressed in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(9): 1760–1766.
65. Jarvela S, Parkkila S, Bragge H et al. Carbonic anhydrase IX in oligodendroglial brain tumors. *BMC Cancer* 2008; 8: 1. doi: 10.1186/1471-2407-8-1.
66. Takacova M, Bullova P, Simko V et al. Expression pattern of carbonic anhydrase IX in Medullary thyroid carcinoma supports a role for RET-mediated activation of the HIF pathway. *Am J Pathol* 2014; 184(4): 953–965. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.01.002.
67. Rosenberg V, Pastorekova S, Zatovicova M et al. Relation between carbonic anhydrase IX serum level, hypoxia and radiation resistance of head and neck cancers. *Klin Onkol* 2014; 27(4): 269–275.
68. Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res* 2000; 60(24): 7075–7083.
69. Wiesener MS, Munchenhausen PM, Berger I et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61(13): 5215–5222.
70. Svastova E, Hulikova A, Rafajova M et al. Hypoxia activates the capacity of tumor-associated carbonic anhydrase IX to acidify extracellular pH. *FEBS Lett* 2004; 577(3): 439–445.
71. Svastova E, Witorski W, Csaderova L et al. Carbonic anhydrase IX interacts with bicarbonate transporters in lamellipodia and increases cell migration via its catalytic domain. *J Biol Chem* 2012; 287(5): 3392–3402. doi: 10.1074/jbc.M111.286062.
72. Lancaster JA, Harris AL, Davidson SE et al. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res* 2001; 61(17): 6394–6399.
73. Olive PL, Aquino-Parsons C, MacPhail SH et al. Carbonic anhydrase 9 as an endogenous marker for hypoxic cells in cervical cancer. *Cancer Res* 2001; 61(24): 8924–8929.
74. Airley RE, Lancaster J, Raleigh JA et al. GLUT-1 and CAIX as intrinsic markers of hypoxia in carcinoma of the cervix: relationship to pimonidazole binding. *Int J Cancer* 2003; 104(1): 85–91.
75. Iakovlev VV, Pintilie M, Morrison A et al. Effect of distributional heterogeneity on the analysis of tumor hypoxia based on carbonic anhydrase IX. *Lab Invest* 2007; 87(12): 1206–1217.
76. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Sivridis E et al. Expression of hypoxia-inducible carbonic anhydrase-9 relates to angiogenic pathways and independently to poor outcome in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2001; 61(21): 7992–7998.
77. Tomes L, Emberley E, Niu Y et al. Necrosis and hypoxia in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(1): 61–69.
78. Rafajova M, Zatovicova M, Kettmann R et al. Induction by hypoxia combined with low glucose or low bicarbonate and high posttranslational stability upon reoxygenation contribute to carbonic anhydrase IX expression in cancer cells. *Int J Oncol* 2004; 24(4): 995–1004.
79. Kim SJ, Rabbani ZN, Dewhirst MW et al. Expression of HIF-1alpha, CA IX, VEGF, and MMP-9 in surgically resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49(3): 325–335.
80. Winter SC, Buffa FM, Silva P et al. Relation of a hypoxia metagene derived from head and neck cancer to prognosis of multiple cancers. *Cancer Res* 2007; 67(7): 3441–3449.
81. Buffa FM, Harris AL, West CM et al. Large meta-analysis of multiple cancers reveals a common, compact and highly prognostic hypoxia metagene. *Br J Cancer* 2010; 102(2): 428–435.
82. Toustrup K, Sorensen BS, Alsner J et al. Hypoxia gene expression signatures as prognostic and predictive markers in head and neck radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(2): 119–127. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.12.006.
83. Pastorek J, Pastorekova S. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: from biology to clinical use. *Semin Cancer Biol* 2015; 31: 52–64. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.08.002.

# Effect of Fractionated Irradiation on the Hippocampus in an Experimental Model

## Vplyv frakcionovaného ožiarenia na hipokampus v experimentálnom modeli

Balentova S.<sup>1</sup>, Hajtmanova E.<sup>2</sup>, Filova B.<sup>3</sup>, Borbelyova V.<sup>4</sup>, Lehotsky J.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Institute of Histology and Embryology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovak Republic

<sup>2</sup> Department of Radiotherapy and Oncology, Martin University Hospital, Martin, Slovak Republic

<sup>3</sup> Institute of Medical Physics, Biophysics, Informatics and Telemedicine, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

<sup>4</sup> Institute of Molecular Biomedicine, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

<sup>5</sup> Institute of Medical Biochemistry, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Martin, Slovak Republic

### Summary

**Background:** Ionizing radiation induces altered brain tissue homeostasis and can lead to morphological and functional deficits. The aim of the present study was to investigate the short-term and long-term effect of ionizing radiation on cell population resides adult rat hippocampus. **Materials and Methods:** Adult male Wistar rats received whole-brain irradiation with fractionated doses of gamma rays (a total dose of 20 Gy) and were investigated 30 and 100 days later. A combination of Fluoro-Jade C histochemistry for visualization of degenerating neurons, immunohistochemistry for detection of astrocytes and confocal microscopy were used to quantify the neurodegenerative changes in the hippocampal dentate gyrus and CA1 subfield. **Results:** A significant increase of Fluoro-Jade C labelled neurons was seen in both of investigated areas through the whole experiment, predominantly 30 days after irradiation. Non-significant decrease of GFAP-immunoreactive astrocytes was found in the hippocampal dentate gyrus and CA1 subfield until 100 days after irradiation. **Conclusion:** Our recent results showed that radiation response of cell types resides the adult hippocampus may play contributory role in the development of adverse radiation-induced late effects.

### Key words

radiation dosage – dose fractionation – rat – hippocampus – Fluoro-Jade C – GFAP

### Súhrn

**Východiska:** Ionizujúce žiarenie ovplyvňuje tkanivovú homeostázu a môže viesť k jeho morfológickému a funkčnému poškodeniu. Cieľom štúdie bolo skúmať krátkodobé a dlhodobé účinky ionizujúceho žiarenia na populáciu buniek osídľujúcu hipokampus dospelého potkana. **Materiál a metódy:** Dospelým samcom potkanov kmeňa Wistar sme ožiarili cranium frakcionovanou dávkou gama žiarenia (celková dávka bola 20 Gy) a vyšetrovali 30 a 100 dní po expozícii. Pomocou histochemickej metodiky Fluoro-Jade C na dôkaz degenerujúcich neurónov, imunohistochemického farbenia na detekciu astrocytov a konfokálnej mikroskopie sme kvantitatívne hodnotili neurodegeneratívne zmeny v gyrus dentatus a oblasti CA1 hipokampu. **Výsledky:** V obidvoch vyšetrovaných oblastiach sme zistili signifikantný nárast počtu Fluoro-Jade C značených neurónov, predovšetkým v skupine prežívajúcej 30 dní po ožiarení. Počet GFAP-imunoreaktívnych astrocytov sa počas celého experimentu znížil len nepatrne. **Záver:** Naše súčasné výsledky poukazujú na to, že postradiačná odpoveď populácie buniek, ktorá tvorí hipokampus môže zohrávať úlohu vo vývoji neskorých postradiačných prejavov, ktoré sú z hľadiska prognózy veľmi nepriaznivé.

### Kľúčové slová

ionizujúce žiarenie – dávka žiarenia – potkan – hipokampus – Fluoro-Jade C – GFAP

This work was supported by project 'Center of translational medicine'/'Creating a new diagnostic algorithm for selected cancer diseases', ITMS: 26220220021 co-financed from EU sources and European Regional Development Fund.

Práca bola financovaná z projektu Centrum translačnej medicíny/Vytvorenie nového diagnostického algoritmu pri vybraných nádorových ochoreniach, ITMS: 26220220021 spolufinancovanými zo zdrojov EÚ a Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Sona Balentova, DVM., Ph.D.

Institute of Histology and Embryology  
Jessenius Faculty of Medicine  
in Martin

Comenius University in Bratislava  
Malá Hora 4

036 01 Martin

Slovak Republic

e-mail: balentova@jfm.uniba.sk

Submitted/Obdržané: 8. 3. 2015

Accepted/Prijaté: 5. 4. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015191>

## Backgrounds

The hippocampus is a brain structure which belongs to the limbic system and lies under the medial temporal lobe, one on each side of the brain. It is grouped with other adjacent structures, including the dentate gyrus (DG), *subiculum* and entorhinal cortex forming a structure called the hippocampal formation. The hippocampus is associated mainly with long-term memory and plays an important role in spatial navigation. Animal experiments investigating the effects of hippocampal damage have previously suggested that the damage causes hyperactivity and may affect the ability to inhibit responses that have previously been learned.

The subgranular zone (SGZ) is one of the two brain regions, where neural stem cells continuously self-renew and differentiate into neurons in a process called neurogenesis. SGZ is a narrow layer of cells located between the granule cell layer (GCL) and *hilus* of the DG. Progenitor cells of the SGZ migrate into adjacent GCL where they establish mature morphological and functional characteristics [1].

As a region of ongoing neurogenesis, the SGZ of the hippocampal DG is sensitive to therapeutic doses of radiation. Fractionated whole-brain irradiation initiate vascular structural changes, microglial activation, enhanced expression of astrocytes, loss of oligodendrocyte type 2 astrocyte (O-2A), high expression of inflammation-related molecules (cyclooxygenase – Cox, intercellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, tumor necrosis factor alpha – TNF $\alpha$ ), changes in expression of several immediate-early genes (IEG), reduced expression of glutamatergic N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor subunits up to six months post-irradiation [2–8] and ultimately led to tissue necrosis [9]. These changes have been associated with cognitive deficits i.e., the deficits in learning, memory, and spatial information processing ability.

In the present study, we investigated the short-term and long-term effect of fractionated irradiation (total dose of 20 Gy) on distribution of cell-specific types housed the hippocampus of rats, survived 30 and 100 days after exposure.

## Materials and methods

### Animals

Adult Wistar male rats ( $n = 26$ ) (Velaz, Prague, Czech Republic) 3–4 months old at the start of the experiment and weighing approximately 368 g were used in this study. The animals were housed in a climate controlled conditions (temperature of 22–24 °C, light – controlled environment with 12/12 hours light/dark cycle). The methods for animals use were approved by the Animal Care and Use Committee, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Slovak Republic (EC 1493/2014 for animal experiments).

### Irradiation protocol

For the irradiation procedure, the animals were lightly anesthetized by i.p. injection of ketamine hydrochloride (1–2 ml/kg body weight) and by s.c. injection of xylazine hydrochloride (0.1–0.2 ml/kg body weight). The rats received whole-brain irradiation using a  $^{60}\text{Co}$  source (apparatus TERAGAM 02 UJP, Prague, Czech Republic). Irradiated rats received 20 Gy of gamma rays (5 Gy  $\times$  4) given at seven day intervals and the animals survived 30 ( $n = 5$ ) and 100 days ( $n = 8$ ) after the last fraction dose. Control animals were euthanized at 30 ( $n = 6$ ) and 100 days ( $n = 7$ ) after sham irradiation.

### Tissue processing

Animals were overdosed by i.p. injection of ketamine and s.c. injection of xylazine followed by a transcardial perfusion with saline and 4% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer (PB). Brains were removed from the skull, immersed overnight in the same fixative at 4 °C and placed in 30% sucrose for 18 hours. Samples were hemisected in the midline, covered with embedding medium (Killik, Bio Optica, Milano, Italy) and immediately frozen by rapid cooling boost in a cryobar (Shannon Cryotome E, Thermo Scientific Waltham, MA, USA). Serial sagittal 30  $\mu\text{m}$  frozen sections were cut, collected on lysine coated slides and air-dried.

### Cresyl violet staining

The sections were dehydrated through descending grades of alcohol (95%,

70%, 50%, resp.) and brought to distilled water. The slides were then immersed in cresyl violet staining solution for 20 minutes and washed again in distilled water. After dehydration through ascending grades of alcohol (50%, 70%, 95%, 100%, resp.), the sections were immersed two times in xylene solution for 5 minutes each and finally cover-slipped with an Entellan (Merck Millipore, Germany).

### Fluoro-Jade C histochemistry

The slides were first oven dried for 30 minutes at 55 °C, then rinsed in ethanol (100%, 70%, resp.), distilled water and incubated in 0.06%  $\text{KMnO}_4$  for 15 minutes. The slides were then transferred for 2 hours to 0.0001% solution of Fluoro-Jade C dye (Histochem, Jefferson, AR, USA) dissolved in 0.1% acetic acid vehicle. After rinsing through three changes of distilled water, the slides were cover-slipped with Fluoromount (Serva, Heidelberg, Germany).

### Immunohistochemistry

To minimize non-specific binding of the secondary antibody, sections were incubated for 1 hour at room temperature (RT) in goat blocking solution (10% goat serum, 1% BSA, 0.5% Tween 20 in PBS) and then covered overnight at 4 °C with mouse anti-glial fibrillary acidic protein, a selective marker for astrocytes (GFAP; 1 : 500, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA). After rinsing, the sections were incubated for 2 hours at RT with goat anti-mouse secondary antibody labelled with Alexa Fluor 488 or Alexa Fluor 594 (1 : 100, diluted in 0.3% Triton X-100 and 1% BSA in PBS, Invitrogen-Molecular Probes, Carlsbad, CA, USA). The nuclei were counterstained with 4',6-Diamidino-2-phenylindole (DAPI) and finally cover-slipped with Fluoromount (Serva). The slides were viewed with an Olympus FluoView FV10i confocal laser scanning microscope (Olympus, Japan), objective of 10 $\times$  equipped with Alexa Fluor 488 (excitation: 499 nm; emission: 520 nm) or Alexa Fluor 594 (excitation: 590 nm; emission: 618 nm) and Olympus BX41N microscope (Olympus). The image capture was performed with Olympus Fluoview FV10-ASW software,

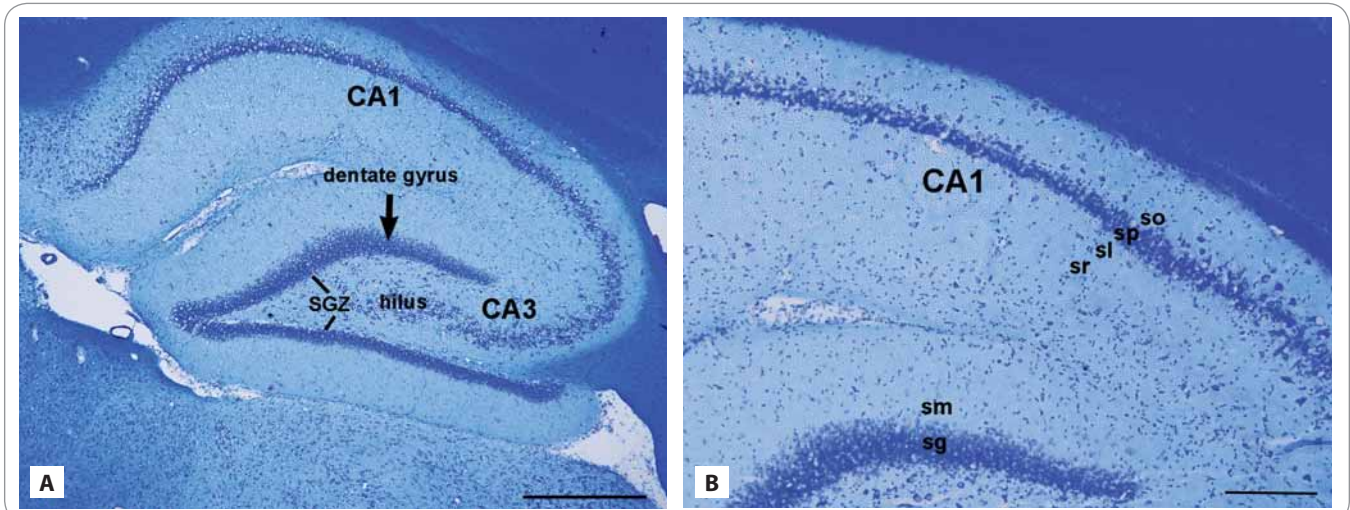


version 02.01 (Olympus), Quick Photo Micro software, version 2.3 (Promicra, Prague, CR) and further processed in Adobe Photoshop CS3 Extended, version 10.0 for Windows (Adobe Systems, San Jose, CA, USA).

#### Quantitative image analysis

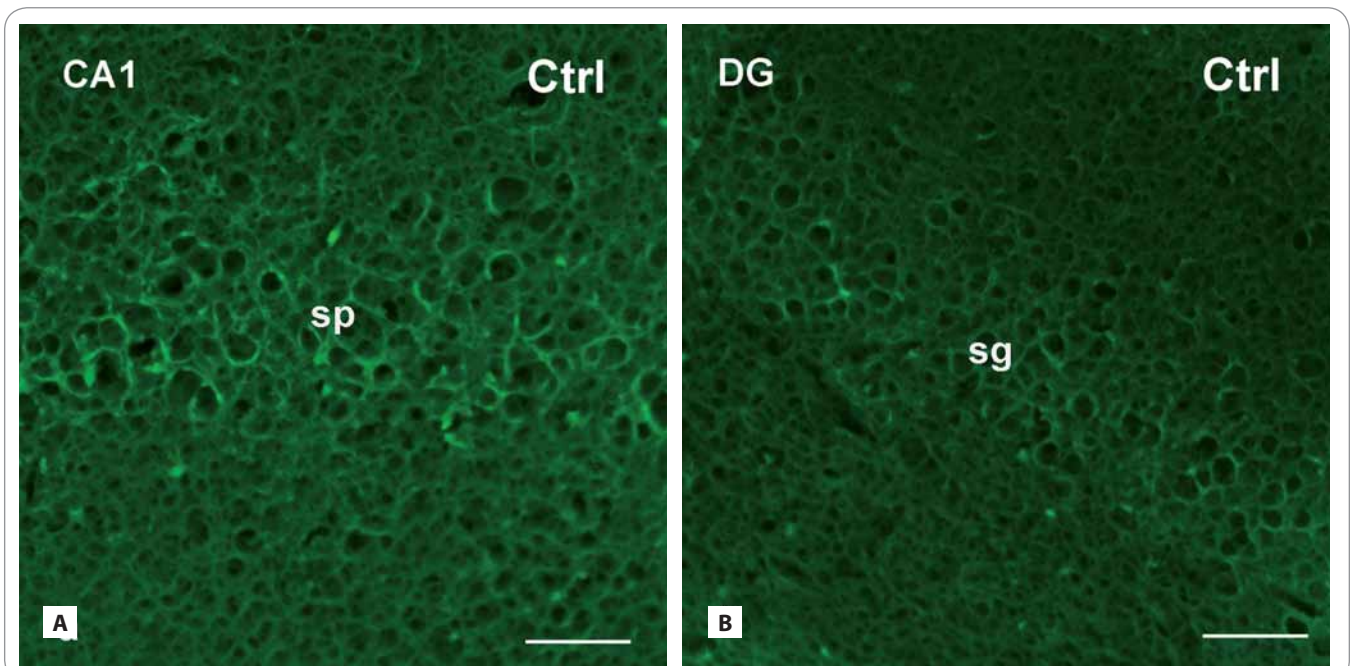
Cell counting was performed in the hippocampal DG and *cornu ammonis* 1 subfield (CA1). The green fluorescent somas of Fluoro-Jade C labelled neurons were counted in the *stratum pyramidale* of the

CA1 subfield and *str. granulosum* of the DG. The green or red fluorescent somas and processes of GFAP immunoreactive astrocytes (GFAP-IR) were counted in the layers adjacent to principal neuronal layers of the CA1 and DG. The values of



**Fig. 1.** Cresyl violet stained photomicrographs of the sagittal sections through the hippocampus of adult control rat composed of two regions: the dentate gyrus and subfields of the cornu ammonis region: CA1 and CA3 (A). The lines showed the subgranular zone (SGZ), a narrow layer between stratum granulosum and the hilus. (A) Detail of the CA layers (from inside-out): stratum radiatum (sr), str. lucidum (sl), str. pyramidale (sp), and str. oriens (so) and the DG layers: str. moleculare (sm) and str. granulosum (sg) (B).

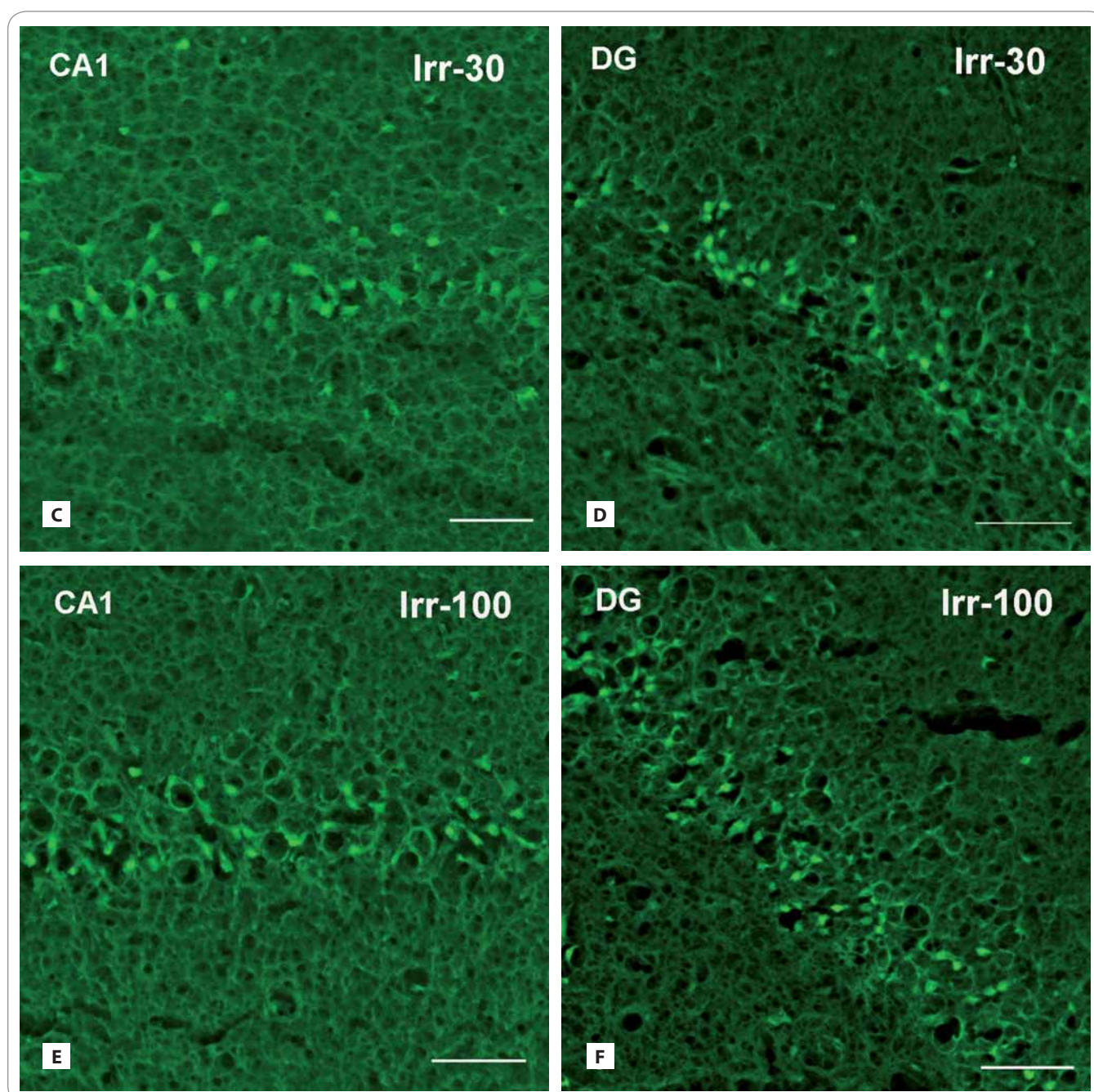
Scale bars: A = 500  $\mu$ m; B = 200  $\mu$ m.



**Fig. 2.** Photomicrographs of the sagittal sections through the hippocampus of adult rats showing the principal layers of the CA1 subfield and the DG: str. pyramidale (sp) and str. granulosum (sg), resp. Fluoro-Jade C histochemical method for detection of degenerating and dying neurons (green fluorescent somas) in control group (A, B) and in the brain of rats, investigated 30 and 100 days after fractionated irradiation (Irr-30, Irr-100) (C–F) with the total dose of 20 Gy of gamma rays.

Scale bars: A–F = 50  $\mu$ m.





**Fig. 2 – continuing.** Photomicrographs of the sagittal sections through the hippocampus of adult rats showing the principal layers of the CA1 subfield and the DG: str. pyramidale (sp) and str. granulosum (sg), resp. Fluoro-Jade C histochemical method for detection of degenerating and dying neurons (green fluorescent somas) in control group (A, B) and in the brain of rats, investigated 30 and 100 days after fractionated irradiation (Irr-30, Irr-100) (C–F) with the total dose of 20 Gy of gamma rays.

Scale bars: A–F = 50  $\mu$ m.

GFAP-IR cells counted in all layers were summarized and averaged. The quantitative analysis was performed using ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA), a public domain image processing and analysis program.

#### Statistical analysis

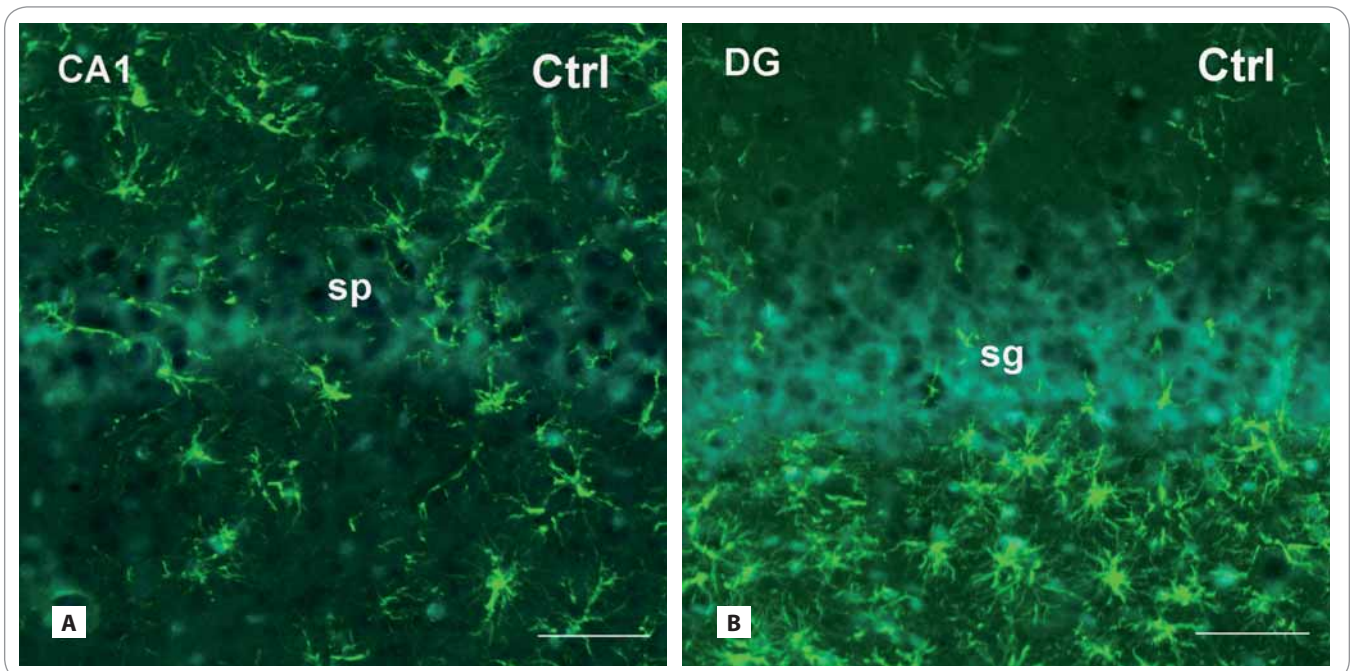
Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by a Tukey-Kramer test comparison and presented as mean  $\pm$  standard error (SEM). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . All analyses were performed

using GraphPad Prism software, version 6.01 for Windows (La Jolla, CA, USA).

#### Results

##### Cresyl violet staining

To obtain the basic histology of investigated areas, the Cresyl violet stain-



**Fig. 3.** Photomicrographs of the sagittal sections through the hippocampus of adult rats showing the principal layers of the CA1 subfield and the DG: str. pyramidale (sp) and str. granulosum (sg), resp. immunofluorescent staining for detection of glial fibrillary acid protein (GFAP) (red or green fluorescent somas and processes, counterstained with blue DAPI nuclear dye), marker for mature astrocytes in control group (A, B) and in the brain of rats, investigated 30 and 100 days after fractionated irradiation (Irr-30, Irr-100) (C–F) with the total dose of 20 Gy of gamma rays.

Scale bars: A–F = 50  $\mu$ m.

ing was performed on the sagittal sections taken from control animals. The hippocampus is divided into two regions, the DG and CA. The CA is a curved structure forming a “U” enched in the DG (Fig. 1A, B). The inside portion of the DG is known as the *hilus*. The DG and CA are each composed of the main cellular layers: the granule and pyramidal cell layers. From inside-out, the layers or *strata* of the DG are: the polymorphic layer, the *stratum granulosum* and *str. moleculare*. The neurogenic SGZ is a narrow layer of cells located between the GCL and hilus of the DG [10].

From inside-out, the *strata* of the CA are: the *str. moleculare*, *str. lacunosum*, *str. radiatum*, *str. lucidum*, *str. pyramidale*, *str. oriens* and the *alveus*. The GCL or *str. granulosum* of the DG contain the somas of the granule cells and the pyramidal cell layer or *str. pyramidale* of the CA1 subfield contain triangular-shaped somas of pyramidal neurons. Cresyl violet as a type of a Nissl stain colors the somas of neurons and dendrites, but absent in axons. The Nissl substance

(rough endoplasmic reticulum) appears dark blue due to the staining of ribosomal RNA, giving the cytoplasm a granular appearance.

#### Fluoro-Jade C-labelled neurons

Population of neurons housed the hippocampal DG and CA1 subfield underwent significant changes in both of treated groups (Fig. 2A–F). Numbers of Fluoro-Jade C labelled neurons increased predominantly in the brains of animals, survived 30 days after irradiation in the *str. pyramidale* of CA1 (Irr-30:  $66.53 \pm 5.24/\text{cm}^2$  vs. Ctrl: no cells;  $p < 0.001$ ). Granular neurons of the DG significantly increased as well (Irr-30:  $32.62 \pm 3.9$  vs. Ctrl: no cells;  $p < 0.001$ ). In the brains of rats that survived 100 days after radiation treatment, the numbers of Fluoro-Jade C labelled neurons in the CA1 area were significantly lower than in previous treated group (Irr-100:  $46.85 \pm 4.88$  vs. Irr-30:  $66.53 \pm 5.24$ ;  $p < 0.01$ ), however, still higher than control values (Irr-100 vs. Ctrl: no cells;  $p < 0.001$ ). Granule neu-

rons of the DG still displayed significant immunoreactivity ( $28 \pm 3.96$  vs. Ctrl: no cells;  $p < 0.001$ ); however, their overall numbers in both of treated groups were lower than in the CA1 subregion.

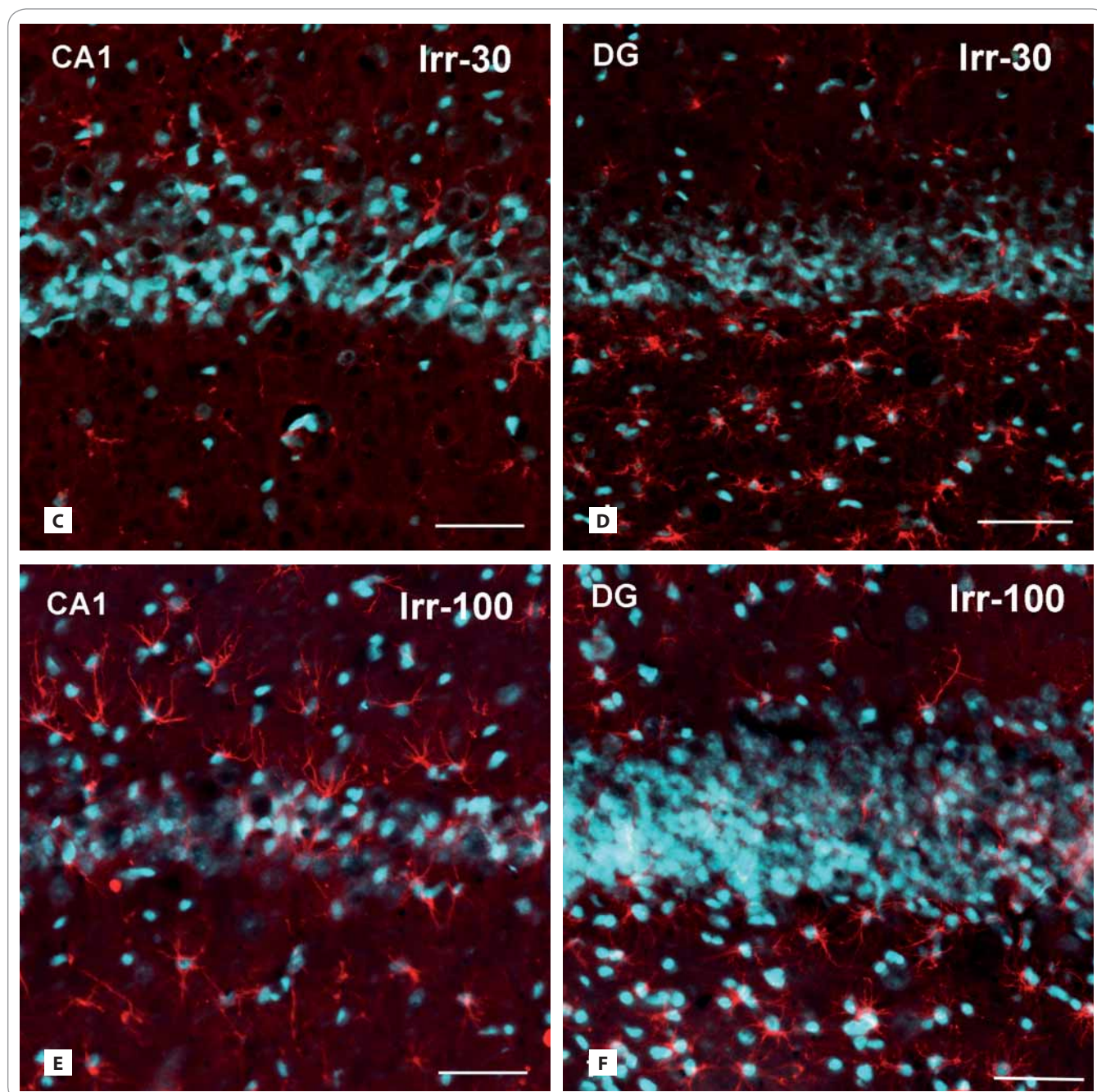
#### GFAP-immunoreactive astrocytes

In both radiation-treated groups, we found only slight changes in cell density of GFAP-IR astrocytes (Fig. 3A–F). Thirty days after irradiation, there was an expressive decrease in the CA1 subfield ( $171.86 \pm 54.16/\text{cm}^2$  vs. Ctrl:  $347 \pm 55$ ) and virtually no decrease in the DG ( $226.75 \pm 24.91$  vs. Ctrl:  $246.33 \pm 25.17$ ). The following group of animals, investigated 100 days after treatment, showed more profound decrease in the CA1 subfield ( $279.83 \pm 64.5$ ) than in the DG ( $223.60 \pm 46.83$ ).

#### Discussion

Investigation of brain in course of 100 days after whole-brain fractionated irradiation showed expected massive appearance of Fluoro-Jade C labelled neurons in the principal neuronal layers





**Fig. 3 – continuing.** Photomicrographs of the sagittal sections through the hippocampus of adult rats showing the principal layers of the CA1 subfield and the DG: str. pyramidale (sp) and str. granulosum (sg), resp. immunofluorescent staining for detection of glial fibrillary acid protein (GFAP) (red or green fluorescent somas and processes, counterstained with blue DAPI nuclear dye), marker for mature astrocytes in control group (A, B) and in the brain of rats, investigated 30 and 100 days after fractionated irradiation (Irr-30, Irr-100) (C–F) with the total dose of 20 Gy of gamma rays.

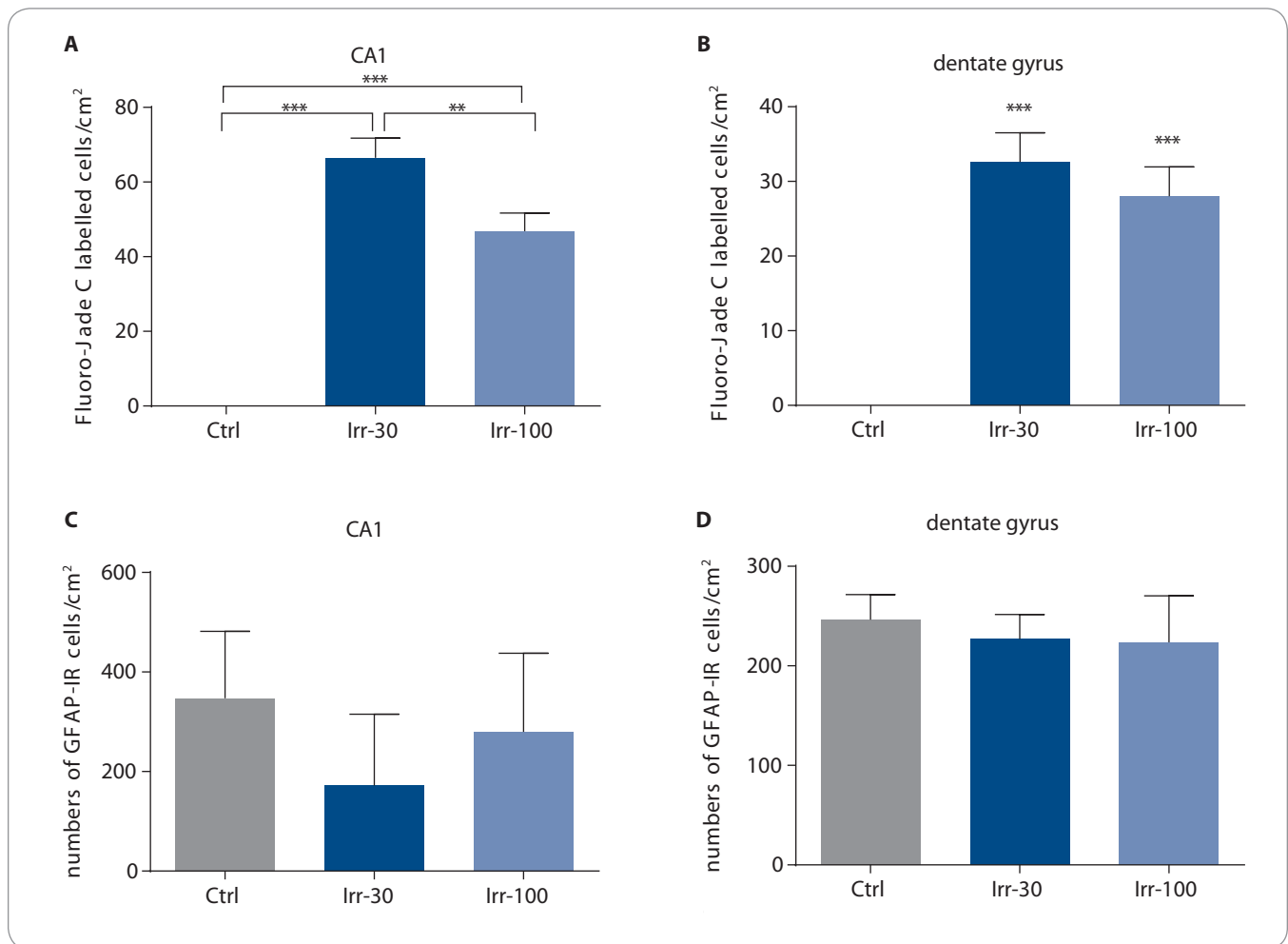
Scale bars: A–F = 50  $\mu$ m.

of the hippocampal DG and CA1 subfield (Graph 1A, B). About 20 years ago, a novel fluorochrome, Fluoro-Jade, was demonstrated to be a high-affinity tracer detecting neuronal degeneration and successfully used at various ex-

perimental models of neurotoxic insults [11]. Neurodegenerative changes induced by neurotoxins (kainic acid, ibogaine, iron and manganese salts etc.) were systematically examined by this fluorochrome [11,12]. The Fluoro-Jade

and newer dyes, Fluoro-Jade B and Fluoro-Jade C, were found to stain all degenerating neurons regardless of cause of cell death. Fluoro-Jade dyes stain the somas, dendrites, axons and axon terminals of degenerating neurons, but





**Graph 1.** Distribution of Fluoro-Jade C labelled (A, B) and GFAP-immunoreactive (GFAP-IR) (C, D) cells in the hippocampal DG and CA1 subfield of control and irradiated rats investigated 30 and 100 days after fractionated irradiation (Ctrl, Irr-30, Irr-100;  $x \pm \text{SEM}$ ). Statistical significance of differences between control and irradiated group and between the irradiated animals: \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001.

do not stain healthy neurons. However, the mechanism by which Fluoro-Jade dyes labels degenerating neurons is unknown. Despite this fact, this relatively simple method is comparable to the traditional methods, such as silver staining.

It is probable that this dye could also label cells undergoing apoptosis, a specialized form of neuronal degeneration. Examination of the relationship between Fluoro-Jade B (FJ-B) positivity and terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labelling (TUNEL) stained apoptotic cells revealed higher numbers of FJ-B labelled cells than TUNEL labelled cells and only minority of cells displayed colocalization. Since a small fraction of all FJ-B neurons were double-labelled by TUNEL, it is not clear whether a large proportion of re-

maining FJ-B-positive/TUNEL-negative cells are in an early phase of apoptosis, or are in fact necrotic [13].

In our experiment, the steep increase in rate of neurodegeneration was more evident in the group investigated 30 days after irradiation. This fact is particularly comparable with our previous finding about increased apoptosis in the neurogenic subventricular zone-olfactory bulb axis (SVZ-OB axis) of rats investigated up to three months after fractionated irradiation [14]. Experiments done before showed, that single irradiation with various radiation doses (2–10 Gy) dramatically increased the numbers of apoptotic cells in the hippocampal DG 3–6 hours after exposure. Although the extent of apoptosis later decreased, it remained unchanged for 1–9 months after

initial exposure [15–20]. Different dynamics of proliferation strongly depends on techniques used for radiation delivery. Cellular response to single exposure is rapid and massive, within hours after treatment, whereas the fractionated response is delayed and surpassed the end of radiation treatment. With a fractionated irradiation application, the first dose attacks predominantly the active proliferating cells and cell death occurs several hours later. Apoptosis is replaced by restoration of mitotic activity as response to cell death, and the subsequent dose kills the cells that began to proliferate either spontaneously or in response to the cell loss of the previous day [21]. Since we did not perform colocalization of proliferating and degenerating cells within the

hippocampus, we may speculate that lower numbers of dying neurons found 100 days after treatment may represent the recruitment of a relatively quiescent stem cell population [17]. Immunohistochemical staining of proliferative marker Ki-67 in two subfields CA1 and CA3 showed that proliferating cells with neuronal features in the *str. pyramidalis* are susceptible to irradiation [22]. The persistence of dying neurons up to 100 days after treatment revealed a development of radiation-induced late effects. This could be important from the medical perspective since the doses used in radiotherapy of brain tumors are often much larger than the levels needed to eliminate neurogenesis [9]. Recently, the routine use of whole-brain radiation therapy (WBRT) has been highly scrutinized, considering its potential impact on neurocognitive function and quality of life. With the many advances in neurosurgery, imaging, medical oncology, and radiation oncology, the outcomes for some patients have greatly improved [23]. To mitigate the neurocognitive effects of WBRT, [24] the results from the phase III RTOG 0933 trial of hippocampal-avoidance WBRT were reported. Results showed that conformal avoidance of the hippocampus during WBRT is associated with preservation of memory and quality of life of patients as compared to historical control group. Taking into account our unpublished results from behavioral tests and presented histological findings, radiation-induced brain injury was represented by an increase of neuronal degeneration and decrease of neurogenesis. These reductions have been correlated with deficits in hippocampal-dependent spatial learning and memory assessed by the Morris water maze [18,19]. Therefore, it is necessary to create hippocampal sparing techniques during brain radiotherapy to minimize potential adverse effect, i.e. worsening of neurocognitive function [23].

In general, immunohistochemical staining provides valuable information in research of normal and pathologically changed cells and tissues [25–27]. In our study, immunohistochemical staining of astrocytes resides the hippocam-

pus did not show expressive changes in course of experiment (Graph 1C, D). In both investigated areas, there was a relatively low decrease in the numbers of GFAP-IR cells, more evident at 30 days after treatment. This is in discrepancy with our previously published studies that revealed strong short and long lasting astrocytic response after fractionated irradiation with low overall doses (3, 4 Gy) [14,28]. Brain lesions generally increase SVZ neurogenesis or gliogenesis and cause SVZ cell emigration to ectopic locations [29]. Regarding glial cell fate after radiation treatment, radiation injury can preserve production of glial progenitor cells; however, radiosensitivity seems to be dependent on the cell type. Previous studies reported higher radiosensitivity of oligodendrocytes and astrocytes appeared to be relative resistant [17,30–32]. Several studies reported that radiation causes activation of astrocytes (reactive gliosis) and microglial cells at least six months after fractionated treatment [2,4,33]. According to our current findings and results obtained on a similar topic from other laboratories [4,17,20,34] we can speculate, that observed changes seems to be associated rather with a lower radiosensitivity of glial cells. Since this conclusion does not sufficiently explain the reason of such a weak astrocytic response, additional studies need to be performed to determine the presence of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, which are elevated after brain injury [35].

## Conclusion

Obtained results confirm previous finding about radiation induced neurodegenerative changes in the hippocampal principal neuronal layers and potential risk of development of late pathomorphological and cognitive adverse symptoms. Taking into account that the most important factor in radiation oncology is a dose-tolerance limit for normal tissue to therapeutic radiation, outputs taken from animal studies should be crucial for development of novel therapeutic approaches. Therefore, it is necessary to create prevention strategies to avoid irreversible effects in clinical radiotherapy.

## Acknowledgements

The authors are grateful to colleagues from the Department of Radiotherapy and Oncology of Martin University Hospital for technical assistance with the irradiation. We would like to express our thanks to Mrs. M. Kondekova and Mrs. A. Resetarova for their excellent technical assistance.

## References

1. Kempermann G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2002; 22(3): 635–638.
2. Ciciarello R, d'Avella D, Gagliardi ME et al. Time-related ultrastructural changes in an experimental model of whole brain irradiation. *Neurosurgery* 1996; 38(4): 772–779.
3. Gaber MW, Sabek OM, Fukatsu K et al. The differences in ICAM-1 and TNF- $\alpha$  expression between high single fractions and fractionated irradiation in mouse brain. *Int J Radiat Biol* 2003; 79(5): 359–366.
4. Yuan H, Gaber MW, Boyd K et al. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3): 860–866.
5. Rosi S, Andres-Mach M, Fishman KM et al. Cranial irradiation alters the behaviorally induced immediate-early gene arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein). *Cancer Res* 2008; 68(23): 9763–9770. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1861.
6. Wilson CM, Gaber MW, Sabek OM et al. Radiation-induced astrogliosis and blood-brain barrier damage can be abrogated using anti-TNF treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3): 934–941. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.035.
7. Machida M, Lonart G, Britten RA. Low (60cGy) doses of (56)Fe HZE-particle radiation lead to a persistent reduction in the glutamatergic readily releasable pool in rat hippocampal synaptosomes. *Radiat Res* 2010; 174(5): 618–623. doi: 10.1667/RR1988.1.
8. Zhou H, Liu Z, Liu J et al. Fractionated radiation-induced acute encephalopathy in a young rat model: cognitive dysfunction and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(10): 1795–1800. doi: 10.3174/ajnr.A2643.
9. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004; 4(5): 273–284.
10. Taupin P. The Hippocampus. In: Taupin P (ed.). *The Hippocampus: neurotransmission and plasticity in the nervous system*. New York: Nova Science Publishers Inc 2007: 3–6.
11. Schmued LC, Albertson C, Slikker W Jr. Fluoro-Jade: a novel fluorochrome for the sensitive and reliable histochemical localization of neuronal degeneration. *Brain Res* 1997; 751(1): 37–46.
12. Schmued LC, Hopkins KJ. Fluoro-Jade: novel fluorochromes for detecting toxicant-induced neuronal degeneration. *Toxicol Pathol* 2000; 28(1): 91–99.
13. Ballok DA, Millward JM, Sakic B. Neurodegeneration in autoimmune MRL-lpr mice as revealed by Fluoro Jade B staining. *Brain Res* 2003; 964(2): 200–210.
14. Balentova S, Hajtmanova E, Kinclova I et al. Long-term alterations of cell population in the adult rat forebrain following exposure to fractionated doses of ionizing radiation. *Gen Physiol Biophys* 2013; 32(1): 91–100. doi: 10.4149/gpb\_2013009.
15. Peissner W, Kocher M, Treuer H et al. Ionizing radiation-induced apoptosis of proliferating stem cells in the dentate gyrus of the adult rat hippocampus. *Mol Brain Res* 1999; 71(1): 61–68.
16. Tada E, Yang C, Gobbel GT. Long-term impairment of subependymal repopulation following damage by ionizing radiation. *Exp Neurol* 1999; 160(1): 66–77.

17. Mizumatsu S, Monje LM, Morhardt DR et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res* 2003; 63(14): 4021–4027.
18. Raber J, Rola R, Lefevour A et al. Radiation induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Rad Res* 2004; 162(1): 39–47.
19. Rola R, Raber J, Rizk A et al. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol* 2004; 188(2): 316–330.
20. Fan Y, Liu Z, Weinstein PR et al. Environmental enrichment enhances neurogenesis and improves functional outcome after irradiation. *Eur J Neurosci* 2007; 25(1): 38–46.
21. Wojtowicz JM. Irradiation as an experimental tool in studies of adult neurogenesis. *Hippocampus* 2006; 16(3): 261–266.
22. Balentova S, Hajtmanova E, Kinclova I et al. Radiation-induced long-term alterations in hippocampus under experimental conditions. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 110–116.
23. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014; 9: 139. doi: 10.1186/1748-717X-9-139.
24. Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy from brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(34): 3810–3816. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
25. Adamkov M, Halasova E, Kajo K et al. Survivin: a promising marker in breast carcinoma. *Neoplasma* 2010; 57(6): 572–577.
26. Adamkov M, Halasova E, Rajcany J et al. Relation between expression pattern of p53 and survivin in cutaneous basal cell carcinomas. *Med Sci Monit* 2011; 17(3): BR74–BR80.
27. Halasova E, Adamkov M, Matakova T et al. Lung cancer incidence and survival in chromium exposed individuals with respect to expression of anti-apoptotic protein survivin and tumor suppressor p53 protein. *Eur J Med Res* 2010; 15 (Suppl 2): 55–59.
28. Balentova S, Hajtmanova E, Plevkova J et al. Fractionated irradiation-induced altered spatio-temporal cell distribution in the rat forebrain. *Acta Histochem* 2013; 115(4): 308–314. doi: 10.1016/j.acthis.2012.09.001.
29. Sundholm-Peters NL, Yang HK, Goings GE et al. Subventricular zone neuroblasts emigrate toward cortical lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(12): 1089–1100.
30. Sano K, Sato M, Tanaka R. Radiation-induced apoptosis and injury of oligodendrocytes on neonatal rat brains. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (Suppl 1): S117.
31. Chow BM, Li YQ, Wong CS. Radiation-induced apoptosis in the central nervous system is p53-dependent. *Cell Death Differ* 2000; 7(8): 712–720.
32. Kurita H, Kawahara N, Asai A et al. Radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes in the adult rat brain. *Neurol Res* 2001; 23(8): 869–874.
33. Mildnerberger M, Beach TG, McGeer EG et al. An animal model of prophylactic cranial irradiation: histological effects at acute, early and delayed stages. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(5): 1051–1060.
34. Shinohara C, Gobbel GT, Lamborn KR et al. Apoptosis in the subependyma of young adult rats after single and fractionated doses of X-rays. *Cancer Res* 1997; 57(13): 2694–2702.
35. Hwang SY, Jung JS, Kim TH et al. Ionizing radiation induces astrocyte gliosis through microglia activation. *Neurobiol Dis* 2006; 21(3): 457–467.

Redakce časopisu *Klinická onkologie* a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

## SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRAŇIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

**Odměna pro vítěze: 10 000 Kč**

### Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu *Klinická onkologie* – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

### Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od června 2014 do června 2015.
3. Ve svých článcích zaslaných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise *Klinická onkologie* (k vyhledání lze použít databáze [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) nebo [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ  
ONKOLOGIE**

  
ambit media®

# Dlouhodobé sledování nutričního, klinického stavu a kvality života u nemocných s rakovinou hlavy a krku

## Long Term Monitoring of Nutritional, Clinical Status and Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients

Malá E.<sup>1</sup>, Vejražková E.<sup>2</sup>, Bielmeierová J.<sup>3</sup>, Jindra M.<sup>3</sup>, Vošmik M.<sup>4</sup>, Novosad J.<sup>1</sup>, Sobotka L.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> IV. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Rehabilitační klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>5</sup> III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

### Souhrn

**Východiska:** Malnutrice u nemocných s rakovinou hlavy a krku snižuje přežití, kvalitu života (quality of life – QOL) i ostatní onkologické výstupy. Cílem tříleté prospektivní studie bylo srovnání QOL, klinického stavu a symptomů s řadou proměnných (komplikace, přežití, mortalita nemocných s rakovinou hlavy a krku). **Soubor pacientů a metody:** Do sledování jsme přijali celkem 726 pacientů ve věku 55–72 let s léčitelnou rakovinou hlavy a krku v období od ledna 2004 do prosince 2009. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin – s PEG a enterální výživou a do skupiny bez PEG, s doporučením nutričních přípravků podle lokální praxe. Pro sledování QOL jsme použili dotazníky QOL EORTC C-30 a modul HN-35 (pro měření QOL s rakovinou). Dále jsme zařadili demografická data, onkologická data, nutriční vyšetření, sledování klinických symptomů, Karnofského skórování, Charlsonův index komorbidit a laboratorní ukazatele. Sledování bylo realizováno v pěti kontrolách během následujících tří let. **Výsledky:** V prvních šesti měsících jsme našli v obou sledovaných skupinách pokles hmotnosti i snížení body mass indexu (BMI). Po překlenutí kritického období a ukončení onkologické léčby došlo k významnému odlišení vývoje většiny sledovaných parametrů ve prospěch nemocných s PEG. Negativní faktory ovlivňující přežití, QOL i klinický stav jsou mužské pohlaví, věk > 63 let, hypofaryngeální karcinom ve stadiu III–IV, kouření, ztráta hmotnosti > 10 %, BMI < 21 a neakceptování PEG. **Závěr:** QOL je zásadním faktorem pro nemocné s nádorovým onemocněním. Naše sledování ukázalo, že časná nutriční intervence formou enterální výživy může zlepšit QOL, má příznivý vliv na další vývoj malnutrice i přežití nemocných s rakovinou hlavy a krku. Skupina nemocných s PEG lépe tolerovala onkologickou léčbu nižším výskytem komplikací a kratším časem k návratu ke stabilnímu zvyšování hmotnosti. Zjistili jsme, že sledování QOL jsou nesmírně cenné pro vzájemné lepší porozumění, komunikaci a je klíčovým nástrojem pro zlepšení řešení obtíží pacienta během léčby v rámci multidisciplinárního přístupu.

### Klíčová slova

rakovina hlavy a krku – kvalita života – EORTC – C-30 – HN-35 – PEG – malnutrice

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**MUDr. Eva Malá**

Ústav klinické imunologie

a alergologie

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: eva.taita@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 4. 2015

Přijato/Accepted: 4. 5. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015200>



## Summary

**Background:** Malnutrition in head and neck cancer (HNC) patients decreases survival, quality of life (QOL) and oncological outcomes. The aim of the prospective three-year study was to compare QOL, clinical symptoms and variables (complications, survival and mortality rates in HNC patients). **Patients and Methods:** A total of 726 patients aged 55 to 72 years with treatable HNC were included from January 2004 to December 2009; these patients were randomized to either group with PEG and enteral nutrition and nonPEG group with nutritional counselling according to nutritional care. We used EORTC questionnaires QOL C-30 and Head and neck module (HN-35) for measuring of QOL. The following variables due to expectable influence on QOL (demographic data, oncological data, nutritional screening, Clinical symptom score, Karnofsky performance status score, Charlson comorbidity index) were included. Monitoring was done five times in three years. **Results:** In the first six months, we found decrease of weight and body mass index (BMI). After this critical time point and finish of oncological treatment, a marked difference in the development of patients treated with PEG. Negative factors influencing patients survival, QOL, clinical status were males aged > 63 years, hypopharyngeal cancer (stage III–IV), smoking, weight loss > 10%, BMI < 21 and disallowance of PEG. **Conclusions:** QOL is an essential factor for cancer patients. Our study showed that nutritional intervention with early enteral nutrition may improve QOL and survival in HNC patients. The PEG group better tolerated oncological treatment, had lower incidence of complications, shorter time to re-entry of permanent increase in weight, lower rate of rehospitalization and its shorter length. We found QOL questionnaires to be very important for better understanding and communication and a key instrument for improving solution of patient's difficulties during their therapy in multidisciplinary approach.

## Key words

head and neck cancer – quality of life – EORTC – C-30 – HN-35 – PEG – malnutrition

## Úvod

Onkologická onemocnění představují celosvětový závažný zdravotní problém. Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí člověka. Vzestupný trend výskytu onkologických nemocí je výsledkem mnoha faktorů, zahrnujících změny prostředí, chemické a fyzikální vlivy v interakci s člověkem, jeho adaptabilitou, potenciálem protinádorové obrany, životním stylem, potravními zvyklostmi, rizikovým chováním, obezitou i komorbiditami [1]. K růstu populační zátěže nádorovým onemocněním významně přispívá demografické stárnutí populace, zvyšující se incidence vícečetného výskytu primárních nádorů u téhož nemocného i komplikace sekundárních nádorových onemocnění. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) se předpokládá, že do roku 2020 každoročně zemře na rakovinu více než 10 mil. pacientů. ČR patří mezi země s nejvyšším zatížením onkologickými chorobami v Evropě i v celosvětovém měřítku. Celková incidence všech nádorových onemocnění setrvale roste, růstový index dosáhl v letech 1997–2007 hodnoty +26,4 % [2,3]. Hrubá incidence zhoubných nádorů přesáhla v roce 2007 736 nádorů na 100 000 mužů a 648 na 100 000 žen. Roční hrubá mortalita překročila 263 úmrtí na 100 000 obyvatel. Mezi nejčastější malignity v ČR patří nádory kolorekta, prsu,

plic a prostaty [2,3]. Nádory hlavy a krku (head and neck cancer – HNC) patří celosvětově mezi nejrizikovější onkologická onemocnění. Ve světě je HNC na 6. místě onkologických onemocnění. V zemích Evropské unie představují HNC 4. nejčastější nádor u mužů. Jeho incidence u mužů se zvyšuje od severovýchodních zemí (Švédsko 9–10 na 100 000 obyvatel) jižně ke Středozevnímu moři (Francie a Portugalsko 50 na 100 000 obyvatel). U žen je výskyt HNC nejen významně nižší (3 na 100 000 obyvatel), nemá ani geografické postižení. Nejvyšší výskyt HNC je ve Finsku, Itálii, Španělsku, v pobaltských zemích, naopak nejnižší je v Dánsku, Francii, Švýcarsku a Skotsku [4]. V ČR se incidence pohybuje kolem 2,6 % u mužů a 0,7 % u žen a společně s Chorvatskem, Polskem a Ruskem vykazuje nejvyšší mortalitu v Evropě [3]. Celosvětově se udává výskyt nádorů v oblasti hlavy a krku kolem 370 000 nemocných. Mortalita v letech 2000–2004 byla v ČR, Polsku nebo Chorvatsku 6–10 na 100 000 pro muže všech věkových kategorií a 12–18 na 100 000 pro muže věkové skupiny 35–64 let [3]. V této skupině je situace obdobně závažná i na Slovensku, kde je mortalita 16,8 na 100 000 [4]. Na kongresu ASCO v roce 2010 Brenner et al poprvé prezentovali údaje o prodlouženém přežití pacientů s HNC. V letech 1992–1996 bylo pětileté relativní přežití nemocných s těmito nádory 54,7 %, v letech 2002–2006 již dosahuje

65,7 %. Zlepšení bylo pozorováno zvláště u nádorů dutiny ústní, jazyka, tonzil a nosohltanu. Zlepšení souvisí zejména s časnější diagnostikou, zavedením povinných nutričních screeningů s důslednou nutriční intervencí a významnými pokroky v komplexní onkologické léčbě [5–8]. Lokalizace primárního nádoru ovlivňuje relativně časný vznik příznaků, a tím i možnost včasné diagnózy. Problémem je podceňování projevů nemoci pacientem i lékaři. Komplikovanost diferenciálně diagnostické rozvahy způsobuje podobnost s běžnými zánětlivými nemocemi horních dýchacích cest, kde je téměř „zvykem“ ignorovat banální symptomy, jako je snížená průchodnost nosní, nosní sekrece či pocit cizího tělesa v krku nebo chrapot. Včasnost diagnózy a zahájení onkologické léčby ovlivňuje prognózu, plně léčebný záměr či možnost radikálního chirurgického řešení. U HNC se prognóza onemocnění zhoršuje v anatomickém sledu od rtů přes dutinu ústní do hltanu. Nejvýznamnější pro prognózu je však rozsah primárního nádoru v době stanovení diagnózy. Malý nádor v oblasti hlasivek a rtů má pětileté přežití až u 80 % nemocných [4]. Pokročilé nádory (stadium III a IV) mají prognózu velmi špatnou. Pětileté přežití u nich nedosahuje 25 % [4]. Druhotné nádory HNC jsou popisovány u 40 % nemocných, nejvyšší podíl v této skupině představují nemocní, kteří nepřestali kouřit. Většina recidiv se objevuje do

dvou let od začátku léčby. Vzdálené metastázy nejsou časté a vznikají většinou pozdě. Je nutné konstatovat i další fakt, že prognóza je zhoršována četnými přidruženými chorobami, jejichž výskyt je v naší populaci také velmi vysoký, a dále významně narůstá s každou dekádou věku nad 60 let.

Nádorové onemocnění doprovází řada patologických změn. Mezi nejzávažnější patří malnutrice onkologicky nemocného člověka. Její přítomnost přímo ovlivňuje prognózu, toleranci onkologické léčby, zvyšuje riziko přerušení nebo ukončení léčby i komplikace bez vazby na nádorové onemocnění. Nemocní s HNC i vzhledem ke své anamnéze kuřáctví a vyššího výskytu abúzu alkoholu patří mezi častěji malnutriční nemocné v době stanovení diagnózy oproti ostatním onkologickým pacientům. Stávající neuspokojivý nutriční stav výrazně a rychle zhoršuje nádorová kachexie [9,10]. Pojem kachexie pochází z řeckých slov kakos a hexis, což znamená „špatný stav“. Nádorová kachexie je chronický, progresivní, komplexní metabolický stav vedoucí k devastaci svalové hmoty (většinou bez ztráty adekvátního množství tukové hmoty), který se vyvíjí jako sekundární porucha u nemocných s nádorovým onemocněním. Vede ke zhoršování funkční výkonnosti a fyzické zdatnosti [11–13]. Výstupem těchto změn je potlačení obranyschopnosti a enormní nárůst infekčních komplikací zejména v oblasti dýchacích cest. Podstatou nádorové kachexie je složitá a mnohastupňová interakce hostitel vs. nádor, snížení perorálního příjmu, zvýšení energetických nároků a abnormální metabolismus [9]. Jde o syndrom charakterizovaný anorexií, pocitem plnosti či neschopností jíst až hladověním, nechtěným váhovým úbytkem, metabolickými, zánětlivými i dalšími změnami. V literatuře je tento stav označován jako syndrom nádorové kachexie-anorexie (cancer anorexia-cachexia syndrome – CACS) [11–13]. Nemůže být sice rychle a plně zastaven nutriční intervencí, ale lze ho velmi účinně modulovat v čase a v kontextu s dalšími výsledky onkologické léčby, pak i celkově zmírnit jeho následky ve smyslu povšechného poškození organismu ve většině aspektů běž-

ného života [14]. Pokud zajistíme dostatečnou výživu, významně dokážeme ovlivnit průběh a toleranci onkologické léčby, infekční komplikace, restaurovat vyčerpanou obranyschopnost organismu. Model nádorové kachexie ze 70. let 20. století byl označován jako „autokanibalismus“. Zde je postižen nádor, který přežívá na úkor hostitele [12,15–17]. Dnešní pohled na patofyziologii nádorového bujení a s ním souběžný metabolický rozvrat je složitější. Metabolické změny při nádorové kachexii jsou výsledkem složitého procesu [18], kde spolu interferují globální systémová reaktivita organismu [19], zprostředkovaná imunologickou [20], neurogení [21] a hormonálně senzorickou odezvou, s působky, které jsou produkovány nádorovou tkání [12,15–17,22,23]. Tyto změny jsou evolučně podobné většině život ohrožujících procesů a jsou srovnatelné se změnami, ke kterým dochází např. při těžkém traumatu nebo sepsi [24–27].

Anorexie s neschopností přijmout dostatečné množství energie a živin je výsledkem dlouhotrvajícího hladovění, kdy organismus bojuje s nádorem a jeho působky, rostou energetické nároky i systémový prozánětlivý stav [28,29] i sympatikotonie, mění se preferenční vliv participujících signálních drah [22,30], s inzulinorezistencí narůstají problémy se vzestupem glykemie [31], inzulinovou rezistencí i s dalšími endokrinně [32], imunochemicky, cytokinově ovlivňovanými interakcemi hostitelské i nádorové tkáně (anorexigenní vlivy) [33]. Bludný kruh se uzavírá v pokračujícím katabolismu již devastované kosterní svaloviny. Klinicky jsou významné změny chemosenzorických vjemů, které při nádorovém onemocnění i během onkologické léčby participují na dalším snížení schopnosti adekvátního příjmu potravy (pokles apetitu, změny v chuti a vnímání vůní, změny tvorby slin, vazkost slin). Tyto mechanismy komplikují a prodlužují trvání potravinové averze [19,34,35]. HNC způsobují dysfagii nebo odynofagii z důvodu anatomické obstrukce horní části zažívacího traktu a omezují perorální příjem. Následující onkologická léčba s rozvojem mukozitidy po chemoterapii nebo radioterapii stav dále zhoršuje. Nechutenství nebo snížení chuti k jídlu má vysokou

prevalenci. Je dokladováno u více než 50 % onkologických pacientů. Podvýživa je považována za důležitý prognostický faktor u všech nemocných s nádorovým onemocněním [36–38]. U nemocných s HNC se výskyt podvýživy v době stanovení diagnózy odhaduje na 35–87 %. Nechtěný úbytek hmotnosti je považován za další významný prediktor sníženého přežití onkologicky nemocných [27–29]. Pokles hmotnosti o více než 5 % je považován za klinicky významný v mnoha studiích. Většina studií prezentovaných v posledních letech (2006–2012) považuje za klinicky signifikantní ztrátu hmotnosti více než 10 %. Tento váhový úbytek je vnímán jako nezávislý rizikový faktor pro malnutrici [27–29]. Nepoměr poklesu hmotnosti a míry odbourávání svalové hmoty může komplikovat včasné odhalení malnutrice u obézních nemocných [5,39–42]. Prevalence obezity v ČR je vysoká, a proto je třeba cíleně pomýšlet na malnutriční stav i u nemocného s BMI  $\geq 25$  [43].

Pro definici malnutrice u nádorových onemocnění jsou užívány následující parametry:

1. Neočekávaná ztráta hmotnosti více než 5 % za poslední tři měsíce nebo
2. neočekávaná ztráta hmotnosti o více než 10 % v posledních šesti měsících;
3. úbytek hmotnosti  $\geq 5$  % u pacientů s BMI  $< 20$  [44] nebo
4. pokles hmotnosti  $\geq 2$  % při BMI  $< 18,5$ . Jak bylo zmíněno, po malnutrici je nezbytné cíleně pátrat i u obézních pacientů s BMI  $\geq 25$  [43]. K vyhledávání nemocných s malnutricí nebo s rizikem rozvoje malnutrice a k řešení problémů s výživou u všech onkologicky (i jinak) nemocných je určena metodologie a doporučení ESPEN (Evropská společnost pro parenterální a enterální výživu), která od roku 2006 na kongresu v Istanbulu deklarovala guidelines pro nutriční screening i nutriční péči napříč medicínskými obory [5–8,45,46]. Nástroje nutriční péče představují cílené a důsledné nutriční vyšetření, zhodnocení stavu a rizika a návrh individuálních řešení a výživových doporučení ke zlepšení příjmu potravy, včetně zvážení potřeby prostředků klinické výživy (doplňky stravy, zavedení sondové výživy v různých režimech) lékařem-nutricionistou a konzultace nu-

trickým terapeutem [5,6,42,45–52]. V klinické praxi jednoznačně upřednostňujeme individualizovaný včasný a razantní přístup námi zprostředkované nutriční péče v kontextu multidisciplinární spolupráce, která zajistí využití všech dostupných léčebných možností, které povedou ke zlepšení kvality života (quality of life – QOL), perspektivy léčby a vyléčení onkologicky nemocného pacienta a která současně respektuje zachování lidské důstojnosti, sociálního soužití, psychické stability, ošetření bolesti, předchází strádání i stabilizuje úpadek či ztrátu fyzické zdatnosti [53–55].

### Materiál a metody

Do tříletého sledování jsme zahrnuli pacienty s HNC, kteří byli odesláni do nutriční ambulance III. interní kliniky gerontometabolické z onkologické kliniky a dalších onkologických oddělení a nemocnic ze spádu FN Hradec Králové. Celkem 726 nemocných bylo sledováno ve dvou skupinách. První skupina nemocných měla zavedený PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie) a akceptovala nutriční intervenci formou sondové výživy, druhá skupina nemocných byla bez PEG (pacienti zavedení PEG neakceptovali) [5,6,42,45–52]. Péče a sledování nemocných s HNC bylo zahájeno v lednu 2004 a ukončeno v prosinci 2012. Vstup posledního nemocného byl realizován v roce 2009 a pozorování bylo vedeno po dobu tří let. Vstupním kritériem byla diagnóza HNC (rakovina v oblasti hlavy a krku) a onkologická léčba v léčebném režimu. Jako vylučovací kritéria jsme stanovili recidivu onemocnění, paliativní péči a chybějící data ze sledování. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas se svou účastí ve sledování.

Nemocní ve skupině s PEG prošli kompletní edukací (konzultace lékaře-nutricionisty a nutričního terapeuta), byl zvolen individuálně vyhovující režim s doporučením, které zohledňovalo osobní zvyklosti a životní styl nemocného člověka, preference i komorbiditu [9,10]. Podle výpočtu kalorického příjmu z doneseného jídelníčku z posledních alespoň sedmi dnů byla provedena konzultace individuálního jídelníčku se zdůrazněním možností ke zlepšení perorálního příjmu bílkovin

a nutriční poradenství pro pravidla při onkologické léčbě. Všichni pacienti byli zajištění časnou nutriční podporou formou sondové enterální výživy podávané cestou PEG. Enterální výživa byla stanovena s denní kalorickou dávkou 12,6 MJ (3 000 kcal) [5–8,45,46]. Skupina nemocných bez PEG byla rovněž poučena formou kompletní nutriční konzultace [5,6,42,45–52]. Podle osobních stravovacích návyků a aktuálních možností perorálního příjmu dle stavu nemocných byla sestavena individualizovaná doporučení. Nutriční péče byla vedena formou sippingu. Cílem byla snaha o dosažení obdobného energetického zajištění jako ve skupině s PEG.

### Sledování jsme provedli v následujícím schématu:

1. vstup pacienta (T0),
2. kontrola za 6 měsíců (T6),
3. kontrola po 12 měsících od vstupu nemocného (T12),
4. kontrola za 24 měsíců (T24),
5. kontrola za 36 měsíců od vstupu nemocného do sledování (T36).

### Sledované parametry

- **Demografické údaje** (pohlaví, věk, vzdělání, anamnéza kouření a pravidelného požívání alkoholu, vstupní terapie pomocí antidepresivní léčby).
- **Onkologická data** (nádor dle TNM klasifikace – primární nádor, stadium a rozsah nádoru, modalita onkologické léčby, preventivní ústní a stomatologická péče před zahájením onkologické léčby).
- **Subjektivní klinické symptomy** (Clinical symptom score – CSS, 1–16 bodů) jsme sledovali pomocí sestavené škály spektra nejčastěji udávaných obtíží nemocných (informace jsme získali z onkologických učebnic a z našeho pilotního sledování před zahájením projektu): dysfagie, ztráta chuti k jídlu, pocit plnosti, nevolnost, zvracení, obtíže se žvýkáním, obtíže při polykání, změna chuti, změna čichu, sucho v ústech, vazké/husté sliny, bolesti v ústech, úbytek energie, úzkosti, bolest, nespavost.
- **Komorbidita** nemocného byly postihy pomoci dotazníku CCI (Charlson comorbidity index) [56,57]. Klinický aktuální stav a míra funkčního poško-

zení nemocného byly zachyceny pomocí KPS (Karnofsky performance status score) [58].

- **Nutriční hodnocení.** Hmotnost byla měřena na váze (Lindeltronic 8000, Digital Medical Scale, Copenhagen, Denmark) při všech měřeních. BMI byl vypočten jako hmotnost v kg/výška v metrech čtverečných [2,44]. BMI byl klasifikován podle WHO. Úbytek hmotnosti (v %) vyjadřuje neočekávaný pokles hmotnosti u daný za posledních šest měsíců. MUST (Malnutrition universal screening tool) byl realizován s použitím příslušného dotazníku [7,8], NRS screening rovněž s užitím dotazníku NRS 2002 [7,8,59]. Metodologie nutričního screeningu byla provedena podle doporučení ESPEN [5–8,45,46]. Kombinaci nutričního screeningu MUST a NRS 2002 [7,8,59] jsme užíli z důvodu vyšší účinnosti při vyhledávání malnutričních nemocných a pro důslednější vedení nutriční intervence [7,8,37,45,46,60–62]. Zlatým standardem, který jsme použili, jsou doporučení ESPEN pro ambulantní nutriční péči [5–8,45,46].
- **Kvalita života (QOL)** [63–66]. Měření jsme prováděli pomocí dotazníků EORTC QOL C-30 (Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny) [54,65,67–70] a byly použity moduly C-30 [67,70] a HN-35 (EORTC QOL HN-35) [71–73]. Dotazník QOL C-30 slouží ke zjišťování obecného zdravotního, psychického, emocionálního a sociálního stavu nemocného. Obsahuje 30 otázek rozdělených do pěti funkčních škál: každodenní výkonnost a aktivity, emocionální a kognitivní kondice a sociální stav. Dále následuje hodnocení únavy, nevolnosti a bolesti. V dalších šesti otázkách pacient hodnotí intenzitu následujících příznaků: dušnost, nespavost, nechutenství, zácpa, průjem a finanční problémy. Poslední dvě otázky se týkají obecného pocitu zdraví. Odpověď nemocný vybírá ze čtyř možností odpovědí (nikdy – 1, někdy – 2, často – 3, velmi často – 4). Dotazník QOL HN-35 obsahuje 35 otázek rozdělených do sedmi skupin: bolest, polykání, smysly, mluvení, jedení ve společnosti



druhých, sociální kontakt, sexualita. Následuje 11 otázek pro hodnocení konkrétních příznaků nemocných s HNC: problémy se zuby, obtíže s otevřením úst, suchost dutiny ústní, husté sliny, kašel, vlastní povědomí nemoci, bolest, užívání potravinových doplňků a změny hmotnosti (úbytek nebo vzestup hmotnosti). Všechny otázky mají také možnost čtyř stejných odpovědí. Výpočet výsledků obou dotazníků QOL byl proveden podle EORTC manuálu [54,65,67–70]. Skóre je udáváno v rozmezí 0–100.

- **Laboratorní markery [29,74–76]** – leukocyty, CRP (C-reaktivní protein), FW (sedimentace erytrocytů), albumin (S\_alb.), glykemie (S\_gly.), sérový cholesterol (S\_chol.).
- **Přežití**, mortalita závislá a nezávislá na nádorovém onemocnění.

### Statistika

V kontrolovaném sledování se smíšeným designem jsme provedli analýzu vlivů (PEG vs. skupina nemocných bez PEG, pohlaví a kuřáctví) na časově závislé proměnné (např. QOL). Pro naše sledování jsme zvolili jako definici malnutrice neočekávanou ztrátu hmotnosti větší než 10 % v posledních šesti měsících. Opakovaná měření u jednotlivých subjektů byla realizována s cílem zhodnotit chování jednotlivých závisle proměnných v čase (např. hladina albuminu) s ohledem na nezávislé faktory (např. zavedení PEG) a dále popsat míru vlivu těchto faktorů na riziko zhoršení QOL, morbiditu a mortalitu pacientů. Hlavními výstupy jsou statistické modely, které s větší či menší mírou věrohodnosti popisují chování jednotlivých proměnných za daných okolností a mohou tak v rámci definované pravděpodobnosti umožnit extrapolaci výstupů na celou populaci pacientů. Navržené modely jsou následně navzájem porovnávány s ohledem na množství parametrů (stupně volnosti) a skutečně dosaženou věrohodnost pomocí hodnot  $-2LL$  ( $-2 \log$  likelihood) a AIC (Akaike information criterion).

Statistické analytické metody byly:

1. smíšená faktoriální ANOVA konceptualizovaná spolu s mnohočetnou regresi do obecného lineárního modelu

pro opakovaná měření (general linear model for repeated measures – GLM) s odhadem parametrů metodou nejmenších čtverců;

2. multivariátní analýza rozptylu (MANOVA);
3. smíšený model (mixed model) s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti (maximum likelihood);
4. analýza přežití Kaplan-Meierovým algoritmem;
5. Coxova regrese.

Deskriptivní statistika byla použita k popisu charakteristik proměnných, kontinuální proměnné jsou prezentovány jako průměr/směrodatná odchylka nebo medián/interkvartilové rozpětí. Kategoriální proměnné jsou prezentovány jako četnosti. Pro získání validních výsledků je nezbytné, aby analyzovaná data splňovala řadu podmínek zvláště hodnocených příslušnými testy. Mezi nejdůležitější patří podmínka normálního rozdělení (hodnocení šikmosti, strmosti, Kolmogorovův-Smirnovův test) s přihlédnutím na tzv. teorém centrálního limitu (při vysokém počtu měření není ani signifikantní odchylka od normality zdrojem závažného ovlivnění výsledků parametrických statistických testů – Kolmogorov-Smirnov test normality dat, Levenův test pro testování stejnorodostnosti, Mauchlyho test pro datovou sféřicitu). Pro srovnání mezi dvěma skupinami kontinuální proměnné byl použit Studentův t-test. Konfigurace kategoriálních dat byly analyzovány pomocí chí-kvadrátu ( $\chi^2$  test). Analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meierova algoritmu a Coxovou regresi definující poměr rizika hazard risk (HR) odlišných faktorů, doplněného o 95% CI. Opakovaná opatření byla ošetřena pomocí smíšené faktoriální ANOVY (general linear model – GLM) s příslušnými korekcemi dle Greenhouse a Geissera. U nezávislých měření byly aplikovány post hoc testy dle Bonferroniho a Games-Howella. V případě problému s autokorelací chyb pak byla použita autoregresní kovariační matice ve smíšeném modelu. Všechny výsledky testů považujeme za statisticky významné při  $p \leq 0,05$  a byly doplněny standardizovanou silou efektu (partial eta square,  $\eta^2$ ), který je možné interpretovat

(po vynásobení 100) jako procento unikátní variability závisle proměnné, které je vysvětleno nezávisle proměnnou. Statistické analýzy byly provedeny s použitím produktu IBM SPSS Statistics software (verze 22).

### Výsledky

Náplní naší práce byl nutriční screening a zavedení adekvátní nutriční péče se sledováním nutričních i dalších laboratorních parametrů nemocných v čase. Vzhledem k charakteru nemoci a závažnému postižení života a psychické stigmatizaci nemocí jsme sledování rozšířili o sledování QOL, její vývoj a další aspekty v závislosti na vývoji onkologického onemocnění. Podle výsledků sledování QOL i ostatních parametrů „well-being“ jsme mohli péči zlepšit poskytnutím cílené intervence většiny problémů v mezioborové spolupráci v rámci Fakultní nemocnice (psychologická, psychiatrická péče, rehabilitace a rekondiční režimy, interní a kardiologická léčba, plicní či imunologické vyšetření, stomatologická péče, sociální péče, event. koordinace terénní zdravotnické nebo pečovatelské pomoci). Pro popsání jednotlivých nemocných jsme zvolili řadu nástrojů a zavedli skórovací škály obtíží, hodnocení klinického stavu, komplikací, komorbidit i QOL. Tím jsme získali dostatečné množství informací, které jsme využili ve prospěch nemocného během celého sledování a léčby, pro monitorování další morbiditu a mortality nemocných. Ze získaných výsledků jsme mohli posoudit vztahy a přínos nutriční intervence na sledované proměnné včetně vývoje QOL a přežití, komplikací stavu a rehospitalizací. Dalším významným přínosem byla velká spolupráce s nemocnými i s rodinami, lepší porozumění a větší oboustranná vzájemná důvěra i komunikace, protože poskytované informace přinášely nejen řešení v rámci námi zajišťované nutriční péče, ale pomoc i v ostatních oborech s řešením obtíží, které nebyly v klíčové hledáčku onkologa.

Do sledování bylo zařazeno celkem 726 ambulantních pacientů s HNC, v průběhu sledování zemřelo celkem 535 pacientů (73 %) a 7 pacientů jsme



Tab. 1. Demografická data pacientů a vstupní proměnné.

|                                       |           |                                            |           |
|---------------------------------------|-----------|--------------------------------------------|-----------|
| celkový počet nemocných               | 726       | PEG, n (%)                                 |           |
| věk, průměr (SD)                      | 63 (5)    | nemocní s PEG                              | 417 (57)  |
| pohlaví, n (%)                        |           | muži                                       | 287 (57)  |
| muži                                  | 504 (69)  | ženy                                       | 130 (59)  |
| ženy                                  | 222 (31)  | nemocní bez PEGu                           | 309 (43)  |
| vzdělání, n (%)                       |           | muži                                       | 217 (43)  |
| základní                              | 134 (19)  | ženy                                       | 92 (41)   |
| střední                               | 395 (54)  | CSS, průměr (SD)                           | 4 (3)     |
| vysokoškolské                         | 179 (25)  | KPS, průměr (SD)                           | 75 (11)   |
| vyšší univerzitní                     | 17 (2)    | CCI, průměr (SD)                           | 7 (3)     |
| kouření, n (%)                        | 453 (62)  | EORTC QOL C-30, průměr (SD)                | 62 (16)   |
| alkohol, n (%)                        | 431 (59)  | EORTC QOL HN-35, průměr (SD)               | 65 (19)   |
| pravidelná stomatologická péče, n (%) | 529 (73)  | léčba antidepressiv, n (%)                 | 160 (22)  |
| nutriční screening                    |           | S_Albumin (g/l), průměr (SD)               | 34 (7)    |
| hmotnost (kg), průměr (SD)            | 83 (23)   | S_Cholesterolémie (mmol/l), průměr (SD)    | 4,9 (2,3) |
| váhový úbytek, % (SD)                 | 8 (6)     | S_Glykemie (mmol/l), průměr (SD)           | 7,0 (2,7) |
| BMI, průměr (SD)                      | 28 (7)    | S_CRP (mg/l), průměr (SD)                  | 35 (26)   |
| MUST                                  | 1,5 (0,5) | FW (mm/hod), průměr (SD)                   | 38 (20)   |
| NRS 2002                              | 2,3 (0,6) | leukocyty ( $\times 10^9/l$ ), průměr (SD) | 11 (4,7)  |

KPS – Karnofsky performance status score, CCI – Charlson comorbidity index, CSS – Clinical symptom score

vyloučili z hodnocení z důvodu chybějících dat. Spolupráce nemocných byla po dobu sledování vynikající – i přes fakt, že jde o skupinu, která je rizikovější než řada ostatních. Charakteristiky pacientů s HNC jsou uvedeny v tab. 1. Průměrný věk nemocných byl 62 let, poměr mužů a žen byl 2,27 (odpovídá zastoupení onemocnění v naší populaci).

#### Pohlaví a věk

Zachytili jsme signifikantní věkový rozdíl mezi pohlavími. Muži měli průměrný věk 62 let, zatímco ženy 64 let ( $p < 0,02$ ). I přes mladší věk mužů byla mortalita nezávislá na rakovině (cancer-independent mortality) signifikantně vyšší právě u mužů (kardiovaskulární mortalita) a koreluje s vyšším výskytem nemocí kardiovaskulárního systému, diabetem a hypercholesterolemií. To znamená, že muži zařazení do sledování byli více nemocní dle CCI. Muži byli častějšími kuřáky.

#### Kouření a pravidelná konzumace alkoholu

Kouřením rozumíme každodenní kouření více než pěti cigaret, pravidelnou konzumaci alkoholu rozumíme každodenní požití více než 0,4 dl vína nebo každodenní požívání piva v počtu nad 3 ks nebo pravidelné požívání libovolných destilátů. Pravidelný abúzus jsme vstupně zaznamenali spolu s kouřením u 529 pacientů (73 %). V dalším sledování ale dochází k významnému poklesu požívání alkoholu, zejména mezi T0 a T6 ze 73 na 28 %. Nebyl žádný rozdíl mezi pohlavími. Celkový počet kuřáků byl 453 (62 %), z toho 307 mužů, a 146 žen v čase T0. V následném sledování dochází také k poklesu počtu kuřáků – na 33 % nemocných. Podle našich sledování lze říci, že ukončení kouření v čase kontroly T6 nebo T12 (u nemocných, kteří byli kuřáky v čase T0) má ochranný vliv na progresi onkologického onemocnění, pokles mortality na rakovině závislé i rakovině nezávislé

v době T24–T36 ( $p < 0,02$ ). Ve skupině se základním ukončením vzděláním je nejvíce nemocných, kteří nadále kouřili až do konce sledování v T36, a také nejvíce pacientů, u kterých byla diagnostikována recidiva nádoru nebo duplicita ještě v době sledování.

#### Rakovina hlavy a krku (HNC)

Nejčastější rakovinou v našem souboru byl hypofaryngeální karcinom (26 %) a karcinom nosohltanu (21 %). Nejvyšší věk 66 let jsme zaznamenali u rakoviny mandlí, nejnižší věk byl 55 let u karcinomu jazyka. Při hodnocení pokročilosti nádorového onemocnění bylo nejvíce zastoupeno stadium II (344 pacientů, 48 %), 190 nemocných (26 %) mělo pokročilé stadium III a IV. Preventivní stomatologickou péčí před zahájením onkologické léčby mělo evidovanou 529 pacientů (73 %). Pro sledování klinických symptomů jsme užívali CCS škálu (klinické symptom skóre). Nejčastěji zaznamenanými obtížemi byla z našich

Tab. 2. Klasifikace nemocných podle úbytku hmotnosti v čase vstupu do sledování.

|                          | Všichni nemocní | Úbytek hmotnosti<br>< 9 % | Úbytek hmotnosti<br>10–15 % | Úbytek hmotnosti<br>≥ 15 % |
|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| počet nemocných, %       | 726 (100)       | 199 (27)                  | 476 (66)                    | 51 (7)                     |
| věk, průměr (SD)         | 63 (5)          |                           |                             |                            |
| pohlaví, n (%)           |                 |                           |                             |                            |
| muži                     | 504 (69)        | 103 (20)                  | 392 (78)                    | 9 (2)                      |
| ženy                     | 222 (31)        | 96 (43)                   | 84 (38)                     | 42 (19)                    |
| lokalizace nádoru, n (%) |                 |                           |                             |                            |
| orální                   | 51 (7)          | 37 (72,5)                 | 14 (27,5)                   | 0                          |
| nasopharyngeální         | 109 (15)        | 77 (71)                   | 28 (26)                     | 4 (4)                      |
| pharyngeální             | 443 (61)        | 69 (16)                   | 346 (78)                    | 28 (6)                     |
| hypopharyngeální         | 123 (17)        | 16 (13)                   | 88 (72)                     | 19 (15)                    |
| stadium nádoru, n (%)    |                 |                           |                             |                            |
| stadium 0                | 35 (5)          | 29 (83)                   | 6 (17)                      | 0                          |
| stadium I                | 156 (22)        | 114 (73)                  | 39 (25)                     | 3 (2)                      |
| stadium II               | 344 (47)        | 44 (13)                   | 286 (83)                    | 14 (4)                     |
| stadium III              | 165 (23)        | 9 (6)                     | 133 (81)                    | 23 (14)                    |
| stadium IV               | 25 (3)          | 2 (8)                     | 12 (48)                     | 11 (44)                    |
| PEG, n (%)               |                 |                           |                             |                            |
| PEG                      | 417 (57)        | 47 (11)                   | 331 (79)                    | 39 (9)                     |
| muži                     | 287 (57)        |                           |                             |                            |
| ženy                     | 130 (59)        |                           |                             |                            |
| bez PEGu                 | 309 (43)        | 152 (49)                  | 145 (47)                    | 12 (4)                     |
| muži                     | 217 (43)        |                           |                             |                            |
| ženy                     | 92 (41)         |                           |                             |                            |
| NRS 2002 (0–3), %        |                 |                           |                             |                            |
| mírné riziko             | 50 (7)          | 13 (26)                   | 19 (38)                     | 18 (36)                    |
| střední riziko           | 406 (56)        | 139 (34)                  | 253 (62)                    | 14 (4)                     |
| závažné riziko           | 270 (37)        | 47 (17)                   | 204 (76)                    | 19 (7)                     |
| MUST (0–2)               |                 |                           |                             |                            |
| 0 bodů                   | 18 (3)          | 14 (78)                   | 3 (17)                      | 1 (6)                      |
| 1 bod                    | 352 (49)        | 138 (40)                  | 193 (55)                    | 21 (6)                     |
| ≥ 2 body                 | 356 (49)        | 47 (13)                   | 280 (79)                    | 29 (8)                     |
| CSS, n (%)               |                 |                           |                             |                            |
| < 5 symptomů             | 588 (81)        | 146 (25)                  | 439 (75)                    | 3 (1)                      |
| 6–10 symptomů            | 88 (12)         | 21 (24)                   | 28 (32)                     | 39 (44)                    |
| ≥ 11 symptomů            | 50 (7)          | 32 (64)                   | 9 (18)                      | 9 (18)                     |

CSS – Clinical symptom score

vybraných obtíží dysfagie, ztráta chuti k jídlu, změny chuti a vůně, pocit plnosti a bolest. Průměrný počet symptomů CSS byly nejméně čtyři příznaky. CSS odpoví

vídá lokalizaci primárního nádoru. S narůstajícím stadiem nemoci roste i počet udávaných klinických symptomů CSS. Obecně platí, že malnutriční nemocní

s úbytkem hmotnosti ≥ 10 % anebo s BMI ≤ 22 a pacienti-kuřáci, kteří již vstupně dosáhli CCS ≥ 6, se vyznačují kratším přežitím, signifikantně sníženou

QOL (viz dále) a nejvyšší mortalitou závislou na rakovině (cancer-dependent mortality). HR pro CSS bylo 1,13 a riziko pro malnutrici se zvyšuje o 14 % s každými dalšími třemi symptomy skóre CSS. Zjistili jsme statisticky významný rozdíl CSS mezi pohlavími. Ženy měly průměrné hodnoty CSS nižší než muži (3 vs. 5;  $p < 0,02$ ) při obdobném stadiu nemoci. Znamená to tedy, že ženy obecně lépe snášely svou nemoc a její projevy. Ale nelze pominout fakt, že ženy dříve a lépe akceptovaly antidepresivní léčbu (viz dále) a byly v pravidelné péči psychologa nebo psychiatra. Spotřeba analgetika u žen nebyla vyšší. Stav s náležením CSS  $\geq 6$  jsme sledováním stanovili jako klinicky závažný, vedoucí k významnému zhoršování celkového klinického stavu, se zvýšením rizika podvýživy s dehydratací, vyžadující častější a opakované rehospitalizace z důvodu odvodnění, neschopnosti adekvátního příjmu – u nemocných ve skupině bez PEG. Avšak u obou skupin je CSS  $\geq 6$  spojeno s významně častějším přerušením onkologické léčby. CSS  $\geq 8$  významně koreluje s vyšším úbytkem hmotnosti ( $p < 0,02$ ), nižším BMI v čase vstupu do sledování (T0), úplným přerušením onkologické léčby, časnější úmrtností, nižší hladinou albuminu ( $p < 0,03$ ), vyšším počtem rehospitalizací a delším pobytem v nemocnici nad 21 dnů, kde byly důvodem přijetí infekční komplikace ( $p < 0,02$ ).

### Komorbidity

Komorbidity byly klasifikovány podle CCI.

Průměrná hodnota CCI v čase vstupu (T0) byla 6,7. Nejčastější komorbiditou pacientů s HCN byly nemoci kardiovaskulárního systému, diabetes mellitus a hypercholesterolemie. U mužů-kuřáků, kteří v T0 měli vyšší sérové hladiny glykemie a cholesterolu, odpovídající CCI a BMI vyšší než 25, jsme našli významně vyšší kardiovaskulární úmrtnost mezi T12 a T36. Nenašli jsme stejný rozdíl u žen. CCI se zdá být silným nezávislým rizikovým faktorem pro mortalitu na rakovině nezávislé (cancer-independent mortality). U nemocných, kteří přežili, byla vstupní hodnota nižší – CCI 4 (SD 2), zatímco vstupní index komorbidit u zemřelých nemoc-

ných byl 7 (SD 3). HR byl 1,19 a riziko kardiovaskulární úmrtnosti vzrůstá o 16 % s každými 3 body CCI. Nemocní s CCI  $\geq 7$  v T0 mají významně vyšší hmotnost a BMI (BMI  $\geq 26$ ) na začátku léčby, nižší QOL, nižší KPS, vyšší hladinu cholesterolu a glykemie, nižší hladiny albuminu a signifikantně vyšší mortalitu v období T12–T36. Dále mají častější rehospitalizace s delšími pobyty v nemocnici (nad 21 dnů). Nenašli jsme signifikantní rozdíl mezi skupinou s PEG a bez PEG.

### Nutriční sledování

Klasifikace nemocných podle úbytku hmotnosti je uvedena v tab. 2. Většina nemocných (53 %) v našem souboru měla nadváhu s BMI  $\geq 25$ . BMI  $\geq 25$  u mužů-kuřáků považujeme za nezávislý prediktor vyšší kardiovaskulární mortality (viz výše). Průměrná hmotnost na začátku studie byla 83 kg. Zaznamenali jsme významný rozdíl mezi pohlavími. Muži měli průměrnou hmotnost 84 kg a ženy 69 kg ( $p < 0,01$ ), obdobně významný rozdíl BMI u mužů 30 vs. 23 u žen ( $p < 0,01$ ). Nejčastěji udávaný úbytek hmotnosti v čase T0 byl 10 % (75 % nemocných). Úbytek hmotnosti nad 25 % jsme zaznamenali jen u 11 nemocných. Úbytek hmotnosti  $\geq 12$  kg v čase vstupu do sledování (T0) byl spojen s horší prognózou přežití. Celková ztráta hmotnosti  $\geq 20$  % významně odpovídá vyššímu riziku přerušení léčby mezi T0 a T6, vyššímu výskytu infekčních komplikací s časnější úmrtností již během sledování (mezi T12 a T36), vyšším počtem rehospitalizací i prodloužením délky pobytu v nemocnici nad 21 dnů. BMI  $\leq 22$  s váhovým úbytkem nad 10 % jsou silnými prediktory malnutrice a spolu s CSS a  $S_{alb}$ .  $< 30$  jsou spojeny s vyšší mortalitou závislou na rakovině mezi T0 a T36. Je zřejmé, že nemocní při poklesu hmotnosti o 10–15 % v čase T0 jsou již malnutriční a potřebují časnou nutriční podporu. Prokázali jsme přítomnost významného rozdílu ve vývoji BMI v čase mezi skupinami s PEG a bez PEG a mezi pohlavími (graf 1).

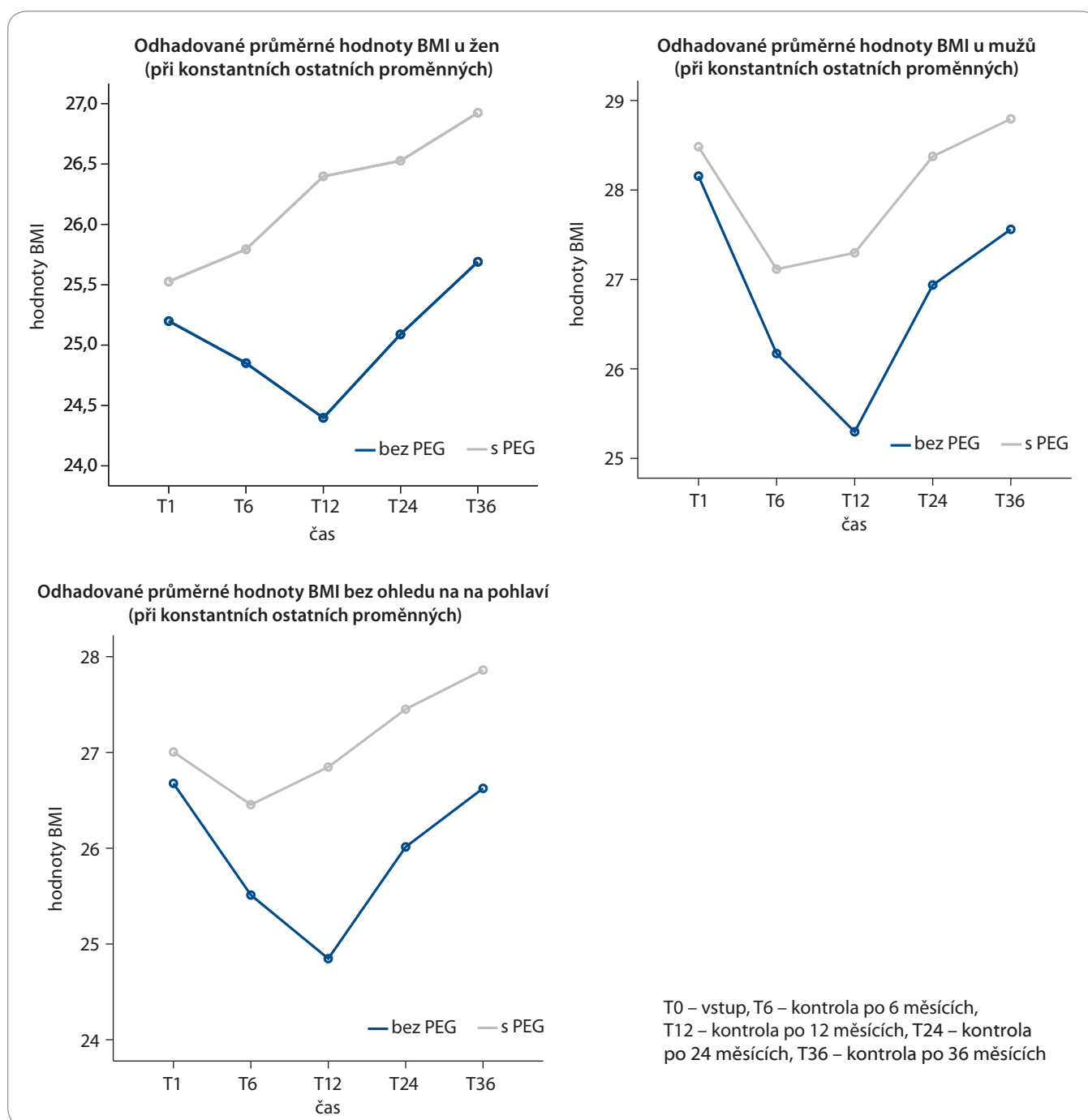
### PEG vs. skupina bez PEG

Enterální výživa podávaná cestou PEG byla zavedena u 57 % nemocných, zbý-

vající nemocní zavedení PEG neakceptovali (309 nemocných, 43 %). Vstupně jsme nezaznamenali žádný statisticky významný rozdíl v podílu pacientů s poklesem o 10–15 % a kachektických nemocných s BMI  $\leq 22$  mezi oběma skupinami. Podle našeho sledování dochází k významně odlišnému vývoji ve většině sledovaných parametrů od kontroly T6. Skupina nemocných bez PEG vykazuje pokračující pokles hmotnosti až do T12 u 61 % nemocných – o více než 5 kg [77]. Pokles hmotnosti mezi 1,6 a 4,9 kg mělo 33 % nemocných. Od T6 měli nemocní v této skupině vždy nižší hmotnost i BMI a  $S_{alb}$ . – až do T24 než nemocní s PEG. Tito nemocní vykazovali častější infekční komplikace a více rehospitalizací T6–T36. Nikdo ze 79 pacientů bez PEG (10,9 %), kteří měli vstupně BMI  $< 20$  v T0, nedosáhli do konce sledování (T36) ani své vstupní hmotnosti v čase T0. Tento snížený efekt nutriční intervence ve skupině nemocných bez PEG odpovídal vyššímu zastoupení nemocných, kteří nepřestali kouřit a dále pravidelně konzumovali (každodenně) alkohol. V této skupině je nejvyšší podíl nemocných s ukončeným základním vzděláním. Vzestupný trend hmotnosti s trvalým přírůstkem hmotnosti jsme našli pouze ve skupině s PEG. Od kontroly T6 se vyskytla u 34 % nemocných, zvýšení hmotnosti bylo nejmenší o 1,4 kg, od T12 jsme zaznamenali konstantní vzestup tělesné hmotnosti nejméně o 1,7 kg u 64 % pacientů. Tyto výsledky odpovídají příznivému vývoji i dalším sledovaným parametrům (CSS, KPS). Střední hodnota KPS byla 73 vs. 78 ve skupině bez PEG ( $p < 0,01$ ). Nemocní se zavedeným PEG měli nižší výskyt infekčních komplikací, nižší počet rehospitalizací ( $p < 0,01$ ), nižší počet přerušení nebo ukončení onkologické léčby z důvodu zhoršení celkového zdravotního stavu, menší pokles fyzické schopnosti a udrželi si spontánní mobilitu. Dále vykazovali časnější začátek trvalého vzestupu  $S_{alb}$ . (viz dále).

### Kvalita života (QOL)

QOL považujeme za klíčový faktor života nemocných s nádorovým onemocněním, protože jsou denně konfrontováni se závažnou a život ohrožující choro-



Graf 1. Znázornění vývoje BMI nemocných mezi T0 a T36 u žen a u mužů a bez pohlavní diferenciace.

bou. Význam informací získávaných ze sledování považujeme za nenahraditelný. Momentální stav obtíží i sledování vývoje údajů zvyšovalo pozornost s nepodceňováním stavu a umožňovalo včasnou intervenci v rámci naší odbornosti i v multioborovém přístupu. Komplexnost veškeré vynaložené péče o nemocné zajistila prevenci zbytečných komplikací v průběhu nesmírně náročné

onkologické léčby. Sledování QOL v čase považujeme za nástroj pro vybudování a udržení vzájemné důvěry a pro udržení dlouhodobé vynikající spolupráce. Nemocní i jejich rodiny byli trvale ujišťováni, že jimi sdělované informace nezůstávají bez adekvátního povšimnutí, naopak jsou nesmírně důležité oboustranně, protože jsou reflektovány a řešeny. V našem sledování tyto atributy

byly uchopeny velmi dobře, o čemž svědčí nezvykle vysoká spolupráce nemocných a fakt, že ze 726 nemocných nespolupracovalo během tříletého sledování pouhých osm nemocných. Dotazníky QOL popisují změny zdraví, symptomů i funkční výkonnosti ve vztahu k vlastnímu onemocnění i v průběhu onkologické léčby, která je směřována k plnému léčebnému účinku, byť



Tab. 3. Kvalita života u všech nemocných v čase s porovnáním s KPS.

|                 | QOL C-30 | p      | QOL HN-35 | p      | KPS | p      |
|-----------------|----------|--------|-----------|--------|-----|--------|
| T0              |          |        |           |        |     |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,01 |           | < 0,01 |     | < 0,01 |
| bez PEG         | 62       |        | 65        |        | 77  |        |
| PEG             | 58       |        | 63        |        | 73  |        |
| T6              |          |        |           |        |     |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,01 |           | < 0,02 |     | < 0,01 |
| bez PEG         | 81       |        | 89        |        | 69  |        |
| PEG             | 76       |        | 85        |        | 65  |        |
| T12             |          |        |           |        |     |        |
| PEG vs. bez PEG |          |        |           | < 0,01 |     | < 0,03 |
| bez PEG         | 65       |        | 71        |        | 71  |        |
| PEG             | 59       |        | 68        |        | 68  |        |
| T24             |          |        |           |        |     |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,01 |           |        |     | < 0,02 |
| bez PEG         | 54       |        | 62        |        | 73  |        |
| PEG             | 49       |        | 60        |        | 69  |        |
| T36             |          |        |           |        |     |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,01 |           | < 0,01 |     | < 0,02 |
| bez PEG         | 53       |        | 59        |        | 77  |        |
| PEG             | 49       |        | 60        |        | 75  |        |

QOL – kvalita života, KPS – Karnofsky performance status score

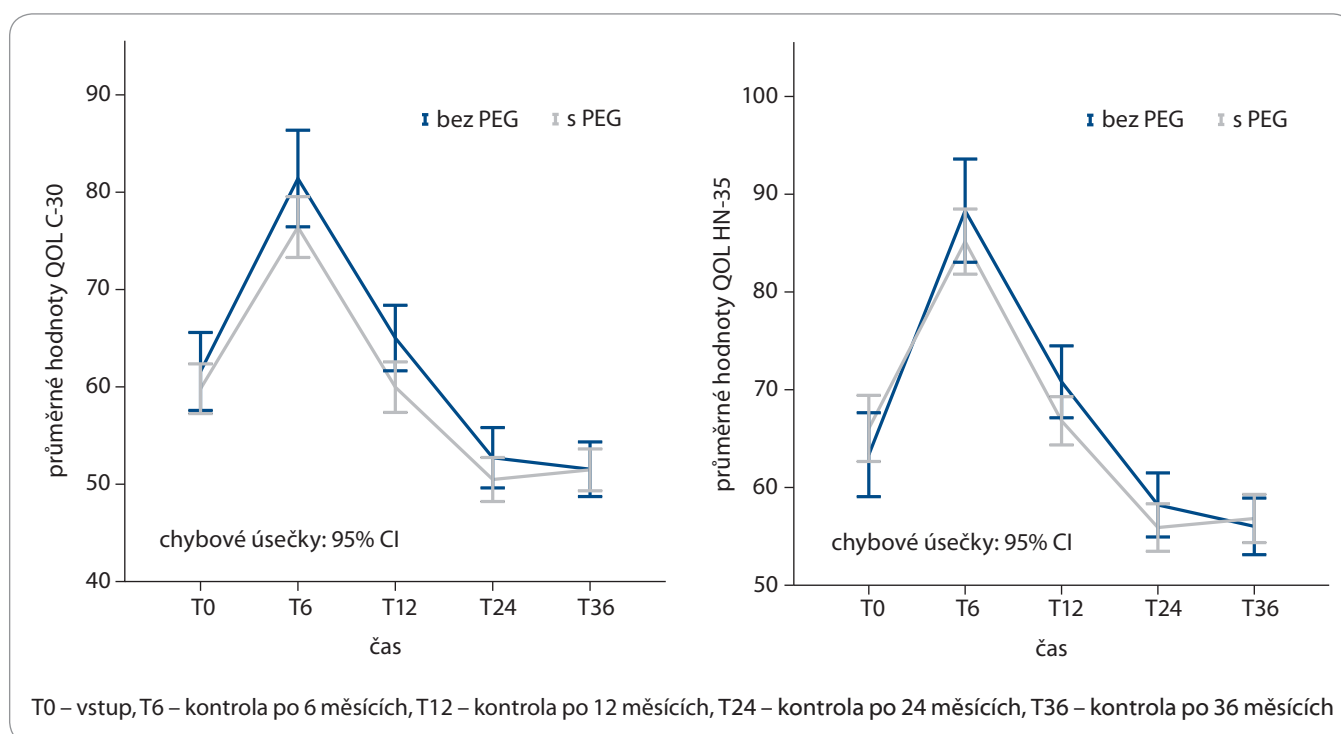
přináší řadu nepříjemných a subjektivně obtížně tolerovaných obtíží, společně s dalšími životně důležitými parametry. I proto má subjektivní pohled a sebehodnocení nemocného člověka tak vysokou výpovědní hodnotu nejen aktuálně, ale i pro sledování v čase. Mohli jsme dobře sledovat a studovat vývoj i stagnování jednotlivých skupin projevů nebo potíží. Pro klinickou péči pak tímto vytěžit lepší přístup k nemocnému, lépe a cíleněji směřovat intervenci podle tříbení klinických potíží, také snadněji odhalit psychické změny a propady nemocných, stejně jako zhoršování mobility a sociálních dopadů nemoci. Větší pozornost výsledkům QOL umožňuje všem zainteresovaným zdravotníkům lépe pochopit nemocného a porozumět mu, sledovat vývoj subjektivního vnímání obtíží pacientů napříč všemi spektry nemocí – nejen u onkologických onemocnění, ale tím spíše právě

u nich, protože každé onkologické onemocnění není jen onkologickou chorobou, ale změnou celého života.

Vzhledem k primárnímu významu nutriční ambulance jsme QOL sledovali cíleně ve dvou skupinách – z pohledu nemocného s PEG a bez PEG. Toto rozdělení poskytlo další možnosti srovnání z pohledu malnutrice, vývoje nutričního stavu a dalších klinických aspektů [77]. Z tohoto úhlu pohledu lze konstatovat, že přítomná malnutrice významně ovlivňuje QOL nemocných. Ztráta hmotnosti více než 10 % významně ovlivňuje jak QOL C-30, tak i QOL HN-35 a současně plně odpovídá CSS. Tato vazba se nám stala současně také slepou kontrolou ke sdělovaným (subjektivním) informacím nemocných. Jako klinicky závažnou jsme stanovili změnu větší, než je 10 bodů měřítka QOL C-30 a 5 bodů u HN-35. HR byl 1,18 a zhoršení podvýživy o 12 % je vázáno s každým zvýšením o 10 bodů

QOL C-30 a o 5 bodů QOL HN-35, pokud jde o nemocné s BMI  $\geq 22$ . U pacientů s BMI  $< 20$  je HR 1,22 a zhoršení podvýživy je vázáno o 16 % s každým zvýšením o 5 bodů QOL C-30 a o 3 body QOL HN-35. Tito nemocní byli nejrizikovější z pohledu psychické deprivace, mezi T0 a T6 je v této skupině pacientů nevyšší vzestup v antidepresivní léčbě, současně mají nejnižší hladinu cholesterolu a signifikantně vyšší zastoupení hyperglykemií  $\geq 8$  mmol/l, nejnižší hladiny albuminu a častější rehospitalizace s delšími pobyty v nemocnici z důvodu infekčních komplikací. Preferenčně se jedná o nemocné bez PEG v čase T0, kteří přehodnotili svůj názor na zavedení PEG a rozhodli se akceptovat jeho zavedení. Tito nemocní vykazovali vysoké poškození fyzické kondice, pokles výkonnosti ve většině cílených otázek včetně sociální sounáležitosti a stávali se nejčastěji závislími na péči druhé osoby.

Pacienti s PEG, BMI  $\geq 22$ , nekuřáci vykazovali od T6 nejlepší QOL, nejnižší CSS a lepší KPS. Signifikantní rozdíly v QOL mezi pacienty s PEG a bez PEG ( $p < 0,02$ ) nastávají od T6. Průměrné hodnoty QOL C-30 byly 58 (SD 17), QOL HN-35 byly 66 (SD 19);  $p < 0,01$ . Pokud dále analyzujeme zastoupení nemocných, kteří byli již v T0 léčeni antidepresivy, nenacházíme statisticky významný rozdíl mezi skupinou nemocných s PEG a bez PEG, mimo zmíněný rozdíl vyššího zastoupení žen s antidepresivy v obou skupinách. V čase T0 bylo léčeno antidepresivy 160 nemocných (22 %). Takto léčeni nemocní mají nižší výskyt úzkosti v CSS ( $p < 0,02$ ), nespavosti a lepší výsledky QOL (QOL C-30 a QOL HN-35),  $p < 0,02$ . Můžeme tedy konstatovat lepší obecnou QOL, lepší výkonnost a odolnost nemocných k psychickým propadům. U pacientů s PEG nacházíme od T6 lepší profil psychického ladění, méně úzkosti a i přes pomyslný handicap zavedené sondové výživy lepší sociální kontakty a mnohem nižší vnímání sociální izolace. Naopak u nemocných bez PEG konstatujeme nálezy významně vyššího výskytu úzkosti a nespavosti i při postupně stále vyšším podílu terapie antidepresivy a péči psychiatra. Ženy vykazují setrvale lepší QOL (C-30 i HN-35) od T6 a odpovídající nižší CSS i vyšší (tzn. lepší) KPS. Znamená to, že



**Graf 2. Vývoj kvality života přeživších nemocných dle EORTC QOL C-30 a HN-35 v čase T0-T36 se srovnáním nemocných s PEG a bez PEG.**

ženy tolerovaly lépe onkologickou léčbu (patrně i z důvodu včasné antidepressivní intervence?) i přes vyšší pokles hmotnosti a nižší BMI při zachování srovnatelného podílu pokročilých nádorů (stadium II–IV). Ženy s PEG měly významně nižší frekvenci rehospitalizací a kratší dobu pobytu v nemocnici (do 10 dnů) než muži. Ženy v obou skupinách (s PEG i bez PEG) vykazují stagnaci spotřeby antidepressivní i analgetické medikace mezi T6 a T12. Zavedení léčby tedy odpovídá významnému zlepšení QOL C-30, v obecné QOL i QOL postihující nádorové onemocnění. Celkově klesá výskyt nespavosti, anxiety a zlepšuje se schopnost života v sociálním prostředí, včetně schopnosti stolovat s rodinou a přáteli. QOL sledovaná ve vztahu k nádorovému onemocnění (QOL HN-35) také koreluje zlepšováním stavu, i když míra zlepšování je mezi kontrolami pomalejší než u QOL C-30 (obecné zdraví). Tuto skutečnost lze vysvětlit jistě perzistujícími obtížemi vlastního nádorového onemocnění a léčeného nádoru s následky onkologické léčby (mukozitida). Od T12 nejčastěji přetrvává pocit sucha v ústech, potíže s polykáním, změny chchu a chuti, vazkost slin. Nalezli jsme klinicky vý-

znamný rozdíl u nemocných s PEG, kteří měli po celou dobu onkologické léčby adekvátní a důslednou stomatologickou péči, protože i ve skupině nemocných s progresí onkologického onemocnění nedochází k tak významnému zvýšení potíží jako u skupiny bez této péče. Obdobný trend nacházíme u nemocných, kteří přestali kouřit, protože i jim se daří v čase lépe. Skupina nemocných bez PEG má obecně častější a významnější klinické obtíže, které zhoršují QOL, mají menší efekt antidepressivní léčby, vyšší výskyt anxiety a nespavosti, udávají vyšší spotřebu analgetické léčby. Je nutné konstatovat nezbytný fakt, že nemocní, kteří změnili své rozhodnutí a v průběhu onkologické léčby akceptovali zavedení PEG mezi T0 a T6, využívají častěji profity, které provázejí nemocné ve skupině se zavedeným PEG od počátku. QOL v obou parametrech (C-30 i HN-35) je odlišná i z pohledu sledování u všech nemocných (tab. 3) a pouze přeživších nemocných (graf 2 a tab. 4).

#### Laboratoř

Podle očekávání jsme našli řadu významných rozdílů v hodnotách mar-

kerů systémového zánětu (C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů, leukocytóza), biochemických ukazatelů – albumin (g/l), cholesterol (mmol/l) a glykemie (g/l). Průměrná leukocytóza byla  $11 \times 10^9/l$ , zaznamenali jsme statisticky významné rozdíly: ženy měly vyšší markery zánětu než muži. Průměrná FW (sedimentace erytrocytů) byla 38 za 1 hod. Nejčastější FW byla 36 u 25 % pacientů. Průměrná hodnota CRP byla 35 u 33 % nemocných. Signifikantně vyšší CRP mají ženy v T6–T12 ( $p < 0,01$ ) a odpovídá vyšším hodnotám FW i leukocytózy. Ženy s vyššími ukazateli zánětu vykazovaly nižší QOL v obou dotaznících než ženy s nižšími hodnotami zánětu. Přesto ale ženy v systémovém zánětu nevykazují vyšší výskyt zánětlivých komplikací, ani nutnost přerušování onkologické léčby nebo zvýšení počtu rehospitalizací. Maximální hodnoty CRP u mužů dosahují pouze 50 % maximálních hodnot CRP u žen ve všech sledovaných kontrolách (T0–T36). Rychlý a kontinuální pokles CRP u mužů nastává od T12 ( $p < 0,002$ ), zatímco u žen nastupuje trvalý a pozvolnější pokles CRP až od T24. Získané výsledky naznačují, že

Tab. 4. Kvalita života u přeživších pacientů v porovnání s KPS.

|                 | QOL C-30 | p      | QOL HN-35 | p      | KPS | p      |
|-----------------|----------|--------|-----------|--------|-----|--------|
| T0              | 62       |        | 68        |        | 65  |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,01 |           | < 0,01 |     | < 0,05 |
| bez PEG         | 65       |        | 71        |        | 66  |        |
| PEG             | 62       |        | 66        |        | 63  |        |
| T6              | 79       |        |           |        | 87  |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,02 |           | < 0,01 |     | < 0,01 |
| bez PEG         | 80       |        | 89        |        | 88  |        |
| PEG             | 77       |        | 85        |        | 81  |        |
| T12             | 63       |        |           |        | 69  |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,03 |           | < 0,01 |     | < 0,01 |
| bez PEG         | 64       |        | 71        |        | 71  |        |
| PEG             | 62       |        | 68        |        | 66  |        |
| T24             | 57       |        |           |        | 57  |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,05 |           | < 0,02 |     | < 0,01 |
| bez PEG         | 56       |        | 62        |        | 58  |        |
| PEG             | 51       |        | 58        |        | 55  |        |
| T36             | 54       |        |           |        | 57  |        |
| PEG vs. bez PEG |          | < 0,01 |           | < 0,01 |     | < 0,01 |
| bez PEG         | 53       |        | 58        |        | 56  |        |
| PEG             | 44       |        | 49        |        | 50  |        |

QOL – kvalita života, KPS – Karnofsky performance status score

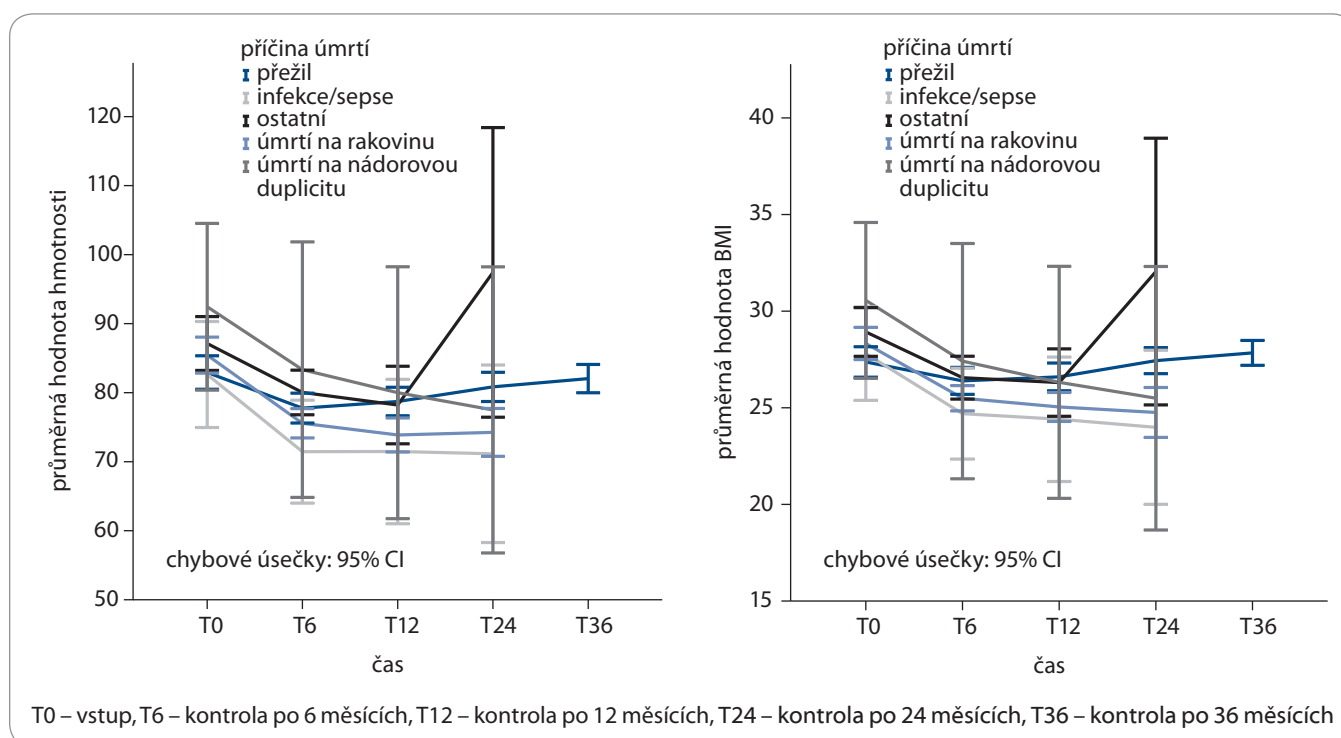
přítomná zánětlivá reakce byla významněji zastoupena u žen, které měly současně nižší hmotnost, BMI, větší váhový úbytek a byly kuřačky. V pozorování jsme našli vztah, kde HR byl 1,12 a zhoršení podvýživy je o 10 % s každým zvýšením CRP o 10, pokud jde o nemocné s BMI < 22. Hodnota CRP  $\geq 34$  koreluje s nižšími hladinami albuminémie ( $S_{alb.} < 30$ ) a je spojena s dvakrát vyšším výskytem infekčních komplikací v T6–T36 u obou pohlaví, u mužů je tato závislost významnější. Muži, jejichž stav je komplikován infekcí, častěji umírají na sepsi než všichni ostatní nemocní. Nalezli jsme i rozdíl mezi muži kuřáky a nekuřáky, protože muži, kteří kouří, umírají častěji. Muži, kteří měli v T0 leukocytózu nad  $12 \times 10^9/l$ , měli nejčastěji hematologickou duplicitu. Průměrná hladina  $S_{alb.}$  byla 34 g/l. Hodnota  $S_{alb.} \leq 32$  g/l významně koreluje s vyšším úbytkem hmotnosti

nad 15 % v T0 a delší stagnací hmotnosti do nástupu stabilizovaného vzestupu hmotnosti – do T24 při celkově nižším BMI  $\leq 24$  a častějším výskytem infekčních komplikací v T12–T24. Tato hypalbuminémie je nejčastějším nálezem ve skupině bez PEG a u mužů kuřáků. Je spojena s častějšími infekčními komplikacemi a delší rehospitalizací (nad 21 dnů/rok). Nádorová kachexie snižuje toleranci nemocných k onkologické léčbě. Nemocní s malnutricí a vstupní hypalbuminemií ( $S_{alb.} \leq 30$ ) vykazovali nejvyšší počet komplikací, nejčastější nutnost přerušování onkologické léčby a nejvyšší vzestup v CSS. Jejich QOL byla signifikantně nižší než v ostatních skupinách (C-30 i HN-35) a korelovala se sníženým KPS. Od T12 je v této skupině nemocných progresse nádorového onemocnění u 63 %. U nemocných bez takto významné hypalbuminémie jsme takto významný trend

k progresi onkologického onemocnění nenašli.

## Diskuze

Dlouhodobé sledování nutričního stavu nemocných cestou nutriční ambulance přineslo řadu podnětů ke zlepšení pozornosti v přístupu k nemocným s HNC. Měli jsme příležitost sledovat vývoj mnoha parametrů a s analýzou složitých datových matic hledat klinicky významné vztahy a vazby. Za klíčové rozhodnutí považujeme doplnění metabolické léčby dlouhodobou dispenzární péčí s monitorováním QOL nemocných. Informace se staly podkladem pro cílenější a lepší intervenci obtíží nemocných, i když daný problém nebyl vždy v centru nosného zájmu příslušné specializované ambulance. Díky užitým nástrojům, které byly časově nesmírně náročné, jsme získali nejen velmi důležité aktuální subjektivní informace, ale zejména současně i možnost sledovat jejich vývoj v čase. Zlepšila se komunikace mezi nemocným a odborníkem, zlepšila se vzájemná důvěra a spolupráce, zlepšilo se porozumění na obou stranách, které není vždy úplně dobře schůdné, zlepšila se i komunikace s rodinami. Nemocní profitovali z komplexnější a cíleně směřované péče, která zajistila nebo kompenzovala jejich aktuální potřeby či handicap (rehabilitační a rekondiční péče, stomatologická péče a ošetření, logopedie a ORL, dermatologická péče, interní sledování) v koordinaci s terénní sociální a pečovatelskou službou, která včasné zajišťovala podporu nemocných podle vývoje stavu. Celkově se zlepšilo vnímání významu QOL v jednotlivých aspektech denního života nemocného s možností adekvátní psychologické nebo psychiatrické intervence či farmakologické podpory. Významně jsme ovlivnili aspekty bolesti, protože i tyto informace byly rovněž zahrnuty užívanými nástroji a naše informace se i v tomto duchu lépe objektivizovaly. S poklesem vjemů bolesti významně koreluje nejen spotřeba analgetik, ale i efekt zavedené antidepresivní medikace, kterou jsme pečlivě monitorovali. Cílem našeho sledování nebylo tedy jen vedení nutriční intervence, ale snaha o kompletní péči v rámci multioborové spolupráce a to



**Graf 3. Přehled příčin smrti u nemocných podle vývoje hmotnosti a BMI.**

se nám zdařilo. Jistě jsme si vědomi, že neovlivníme progresi nádorového onemocnění nebo individuální toleranci onkologické léčby či komorbiditu nemocného, ale s ohledem na výstupní informace jsme potvrdili, že i stávající péči lze zlepšovat dílčími kroky, které jsou schopné zlepšit celkový stav nemocného člověka. A pokud nebude schopen onkolog dosáhnout plného vyléčení nemocného, tak můžeme co nejdříve intervenovat zlepšitelné aspekty života, který byt by končil, může být alespoň kvalitně ošetřen, může být bez bolesti a bez nedostatečně řešených psychotraumat duše i těla nemocného člověka.

Z našeho souboru přežilo tříleté sledování celkem 185 nemocných (26 %) a zemřelo 88 % nemocných. Porovnáním sledovaných parametrů navzájem a s proměnnými faktory v čase jsme prokázali významné závislosti většiny sledovaných parametrů, které mají kauzální vztah v čase (hmotnost, váhový úbytek, BMI, CSS, KPS, CCI, QOL C-30, QOL HN-35, CRP a S<sub>alb</sub>). Zaznamenali jsme zhoršení funkční i psychické výkonnosti po užití všech modalit onkologické léčby, stejně jako sledování Silanderové et al [64]. Nicméně výsledky

ukazují na přínos nutriční péče, včetně výhodnosti zavedení PEG. Nepopíratelný fakt, že onkologicky nemocný člověk zůstává nemocným i po úspěšně ukončené onkologické léčbě, vysvětlují metabolicky, imunologicky i jinak podmíněná náročná a obtížná rekonvalescence. Iz tohoto důvodu musíme souhlasit s výsledky práce So et al [65], kteří doporučují častější kontroly nemocných v delší perspektivě, než jsou dva roky – nejen onkologem, ale i dalšími specialisty. V duchu našich výsledků se shodujeme na vhodnosti trvání nutriční dispenzarizace společně se sledováním QOL po dobu nejméně tří let. Obdobné doporučení zvažovali ve své práci i Bozzetti et al [68], byť nestudovali přímo problematiku HNC, ale nádorová onemocnění obecněji. V rámci sledování QOL jsme dosáhli velice podobných výsledků jako práce Bjordala et al [73] a Silanderové et al [64], ale naším přínosem je sledování více parametrů a delší péče. Dále jsme nevztahovali QOL pouze k modalitě onkologické léčby, ale k více ukazatelům. Práce Nelke et al [66] byla zaměřena na hodnocení QOL ve vazbě na radioterapii. V naší práci jsme plně akceptovali léčbu dle ordinace onkologického spe-

cialisty a pro sledování QOL jsme přidali sledování dalších parametrů. U Silanderové et al [64] nacházíme také podobné výstupy, včetně skórování klinických symptomů (s několika výjimkami), kde je ale rovněž kontrola QOL korelována k modalitě terapie. Prokázali jsme, že negativní vliv na průběh léčby onkologického nemocného mají následující znaky: věk > 63 let, mužské pohlaví, hypofaryngeální karcinom ve stadiu III nebo IV, základní vzdělání, trvalé kouření, úbytek hmotnosti > 10 % z obvyklé hmotnosti, BMI < 21 a albumin ≤ 30 v čase T0 a neakceptování PEG. Naše sledování prokázalo, že adekvátní nutriční intervence u nemocných, kteří akceptovali PEG, zlepšuje QOL, onkologická léčba je lépe snášena a při volbě hodnocení QOL nejméně dvou aspektů – obecné zdraví (C-30) s modulem QOL pro onkologické onemocnění (HN-35) – jsou výstupy přesnější a přínosnější, jak prokazuje i práce Carmacka et al [63]. V analýze zemřelých pacientů jsou další cenné odpovědi k závislosti jednotlivých mortalit na hmotnosti a BMI (graf 3). Za nezávislý rizikový faktor mortality nezávislé na rakovině (cancer-independent mortality) považujeme CCI, který přímo ko-



reluje se zvýšením mužské úmrtnosti na kardiiovaskulární komplikace současně s hyperglykemií, hypercholesterolemií a BMI > 25. Za nezávislý rizikový faktor mortality závislé na rakovině (cancer-dependent mortality) považujeme úbytek hmotnosti více než 15 %, BMI < 21 a albumin ≤ 30 v čase T0 či přetrvávající stav bez zlepšení do T6.

## Závěr

QOL nemocného člověka by měla být stejně důležitá jako vlastní onkologická léčba, nutriční péče i další odborné intervence v rámci komplexního přístupu k nemocnému. Takto uchopená péče je klíčovým faktorem ovlivňujícím většinu léčebných mechanismů, včetně informovanosti nemocného, jeho zainteresování na nemoc i léčbu, protože dochází ke zlepšení kooperace všech úrovní, lepšímu porozumění, motivaci a stimulaci nemocného i jeho rodiny a vede ke snížení stigmatizace nesmírně náročným a dlouhým léčebným režimem u život ohrožujícího onemocnění. Různé způsoby léčby nádorových onemocnění ovlivňují život nemocného ve všech aspektech života a QOL musí být jedním z klíčových výstupů veškeré poskytnuté péče.

## Literatura

- Zvolský M, Nechanska B, Kralikova E. The use of diagnoses related to tobacco use in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2012; 151(12): 573–578.
- Dusek L, Muzik J, Gelnarova E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
- Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
- Chroust K, Finek J, Zemanek P et al. Experience in data management of the clinical retrospective project in Czech and Slovak oncology centres (IKARUS Project). *Klin Onkol* 2009; 22(4): 163–167.
- Elia M, Stratton R. On the ESPEN guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr* 2004; 23(1): 131–132.
- Fearon KC. The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. *Clin Nutr* 2012; 31: 577–582. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.012.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4): 415–421.
- Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 180–186.
- Meier R. Enteral feeding in tumor patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125(5): 159–162.
- Sobotka L, Schneider SM, Berner YN et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: geriatrics. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 461–466. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.004.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
- Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(2): 90–99. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.209.
- Fearon KC, Borland W, Preston T et al. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(1): 42–48.
- Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A et al. Changes in nutritional status and dietary intake during and after head and neck cancer treatment. *Head Neck* 2011; 33(6): 863–870. doi: 10.1002/hed.21546.
- Dahlman I, Meijert N, Linder K et al. Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia. *Br J Cancer* 2010; 102(10): 1541–1548. doi: 10.1038/sj.bjc.6605665.
- Dhanapal R, Saraswathi T, Govind RN. Cancer cachexia. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15(3): 257–260. doi: 10.4103/0973-029X.86670.
- Groarke JD, Cheng S, Jones LW et al. Cancer cachexia: getting to the heart of the matter. *Eur Heart J* 2013; 32(4): 121–123.
- Narsale AA, Carson JA. Role of interleukin-6 in cachexia: therapeutic implications. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8(4): 321–327. doi: 10.1097/SPC.0000000000000091.
- Wang H, Ye J. Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16(1): 47–54. doi: 10.1007/s11154-014-9306-8.
- Malik ST. Tumour necrosis factor: roles in cancer pathophysiology. *Semin Cancer Biol* 1992; 3(1): 27–33.
- Laviano A, Seelaender M, Rianda S et al. Neuroinflammation: a contributing factor to the pathogenesis of cancer cachexia. *Crit Rev Oncog* 2012; 17(3): 247–251.
- Thair S, Russell JA. Noncanonical nuclear factor kappa B (NF-kappaB) signaling and potential for therapeutics in sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15(5): 364–371. doi: 10.1007/s11908-013-0362-0.
- Thair SA, Walley KR, Nakada TA et al. A single nucleotide polymorphism in NF-kappaB inducing kinase is associated with mortality in septic shock. *J Immunol* 2011; 186(4): 2321–2328. doi: 10.4049/jimmunol.1002864.
- Thair SA, Russell JA. Sepsis in transit: from clinical to molecular classification. *Crit Care* 2012; 16(6): 173. doi: 10.1186/cc11813.
- Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol* 2003; 1(3): 159–168.
- Tisdale MJ. The cancer cachectic factor. *Support Care Cancer* 2003; 11(2): 73–78.
- Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389(4): 299–305.
- Mantovani G, Maccio A, Madeddu C et al. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. *J Mol Med (Berl)* 2001; 79(7): 406–414.
- McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(3): 223–226. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832a7902.
- Tisdale MJ. Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 340–348.
- Tayek JA. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J Am Coll Nutr* 1992; 11(4): 445–456.
- Maddocks M, Jones LW, Wilcock A. Immunological and hormonal effects of exercise: implications for cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7(4): 376–382. doi: 10.1097/SPC.0000000000000010.
- Bridson S, Beck SA, Tisdale MJ. Changes in activity of lipoprotein lipase, plasma free fatty acids and triglycerides with weight loss in a cachexia model. *Cancer Lett* 1991; 57(1): 49–53.
- Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4(2): 95–109. doi: 10.1007/s13539-012-0087-1.
- Takahashi M, Terashima M, Takagane A et al. Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs. *Int J Clin Oncol* 2009; 14(4): 315–320. doi: 10.1007/s10147-008-0856-1.
- Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients* 2015; 7(1): 265–276. doi: 10.3390/nu7010265.
- Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87(2): 172–200. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.006.
- Cacicedo J, Casquero F, Martinez-Indart L et al. A prospective analysis of factors that influence weight loss in patients undergoing radiotherapy. *Chin J Cancer* 2014; 33(4): 204–210. doi: 10.5732/cjc.013.10009.
- Giacosa A, Frascio F, Sukkar SG et al. Food intake and body composition in cancer cachexia. *Nutrition* 1996; 12 (Suppl 1): S20–S23.
- Khatami M. Unresolved inflammation: 'immune tsunami' or erosion of integrity in immune-privileged and immune-responsive tissues and acute and chronic inflammatory diseases or cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(11): 1419–1432. doi: 10.1517/14712598.2011.592826.
- Martin L, Birdsall L, Macdonald N et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31(12): 1539–1547. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
- Vassilopoulos PP, Filopoulos E, Kelessis N et al. Competent gastrostomy for patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1998; 6(5): 479–481.
- van Bokhorst-De van der Schuer MA, von Blomberg-van der Flier BM, Riezebos RK et al. Differences in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 1998; 17(3): 107–111.
- Takenaka Y, Takemoto N, Nakahara S et al. Prognostic significance of body mass index before treatment for head and neck cancer. *Head Neck* 2014. doi: 10.1002/hed.23785.
- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 245–259.
- Loser C, Aschl G, Hebuterne X et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24(5): 848–861.
- Lee JH, Machtay M, Unger LD et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(8): 871–875.
- Nicholl MB, Lyons DA, Wheeler AA et al. Repeat PEG placement is safe for head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(2): 89–92. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.12.001.
- Raykher A, Correa L, Russo L et al. The role of pre-treatment percutaneous endoscopic gastrostomy in facilitating therapy of head and neck cancer and optimizing the body mass index of the obese patient. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(4): 404–410. doi: 10.1177/0148607108327525.
- Reilly JJ. Does nutrition management benefit the head and neck cancer patient? *Oncology (Williston Park)* 1990; 4(6): 105–115.
- Schutz T, Valentini L, Herbst B et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition – summary. *Z Gastroenterol* 2006; 44(8): 683–684.
- Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 203–209.

53. Pai PC, Chuang CC, Tseng CK et al. Impact of pre-treatment body mass index on patients with head-and-neck cancer treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(1): e93–e100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.071.
54. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques VP et al. Quality of life in gastrointestinal cancer: what is the impact of nutrition? *Acta Med Port* 2006; 19(3): 189–196.
55. van Bokhorst-de van der Schuer, van Leeuwen PA, Kuik DJ et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86(3): 519–527.
56. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11): 1245–1251.
57. Charlson M, Wells MT, Ullman R et al. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One* 2014; 9(12): e112479. doi: 10.1371/journal.pone.0112479.
58. Karnofsky DA, Ellision RR, Golbey RB. Selection of patients for evaluation of chemotherapeutic procedures in advanced cancer. *J Chronic Dis* 1962; 15: 243–249.
59. Orell-Kotikangas H, Osterlund P, Saarialahti K et al. NRS-2002 for pre-treatment nutritional risk screening and nutritional status assessment in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; 23(6): 1495–1502. doi: 10.1007/s00520-014-2500-0.
60. Bozzetti F. Nutritional support in oncologic patients: where we are and where we are going. *Clin Nutr* 2011; 30(6): 714–717. doi: 10.1016/j.clnu.2011.06.011.
61. Iro H, Fietkau R, Kolb S et al. Nutrition of ENT tumor patients treated with radiotherapy. Comparison of oral and enteral nutrition using percutaneous gastrostomy. *HNO* 1989; 37(8): 343–348.
62. Iwasaki T, Ohyanagi H. Advance and perspective of clinical nutrition. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2004; 105(2): 196–199.
63. Carmack CL, Basen-Engquist K, Gritz ER. Survivors at higher risk for adverse late outcomes due to psychosocial and behavioral risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(10): 2068–2077. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0627.
64. Silander E, Nyman J, Bove M et al. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck* 2012; 34(1): 1–9. doi: 10.1002/hed.21700.
65. So WK, Chan RJ, Chan DN et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment – a systematic review. *Eur J Cancer* 2012; 48(15): 2391–2408. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.005.
66. Nelke KH, Pawlak W, Gerber H et al. Head and neck cancer patients' quality of life. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(6): 1019–1027. doi: 10.17219/acem/37361.
67. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365–376.
68. Bozzetti F. Quality of life and enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(5): 661–665. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830a7099.
69. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(4): 302–310.
70. Sat-Munoz D, Moran MA, Solano-Murillo P et al. EORTC QLQ-C30 questionnaire role as predictor for malnutrition risk in head and neck cancer Mexican patients. *Nutr Hosp* 2012; 27(2): 477–482. doi: 10.1590/S0212-16112012000200019.
71. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991; 67 (Suppl 3): 844–850.
72. Aaronson NK, Snyder C. Using patient-reported outcomes in clinical practice: proceedings of an International Society of Quality of Life Research conference. *Qual Life Res* 2008; 17(10): 1295. doi: 10.1007/s11136-008-9422-6.
73. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 1008–1019.
74. Laviano A, Renvyle T, Yang ZJ. From laboratory to bedside: new strategies in the treatment of malnutrition in cancer patients. *Nutrition* 1996; 12(2): 112–122.
75. Onesti JK, Guttridge DC. Inflammation based regulation of cancer cachexia. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 168407. doi: 10.1155/2014/168407.
76. Unal D, Orhan O, Eroglu C et al. Prealbumin is a more sensitive marker than albumin to assess the nutritional status in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17(3): 276–280. doi: 10.5114/wo.2013.35281.
77. Senior K. Why is progress in treatment of cancer cachexia so slow? *Lancet Oncol* 2007; 8(8): 671–672.

# A Very Rare Case – Hairy Cell Leukemia in Patient with Sarcoidosis

Extrémně vzácný případ trichocelulární leukemie u pacientky se sarkoidózou

Karadurmus N.<sup>1</sup>, Erdem G.<sup>1</sup>, Basaran Y.<sup>2</sup>, Naharci I.<sup>2</sup>, Tasci C.<sup>3</sup>, Dogan T.<sup>2</sup>, Ifran A.<sup>4</sup>, Kaptan K.<sup>4</sup>, Saglam K.<sup>2</sup>, Beyan C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Gulhane School of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Gulhane School of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Department of Chest Disease, Gulhane School of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>4</sup> Department of Hematology, Gulhane School of Medicine, Ankara, Turkey

## Summary

Although the coexistence of hairy cell leukemia with sarcoidosis has been reported in a few cases in the literature, in our case the patient had been diagnosed and followed about 10 years with sarcoidosis and massive splenomegaly. It has been demonstrated that T helper 1 cells exist in organs influenced by sarcoidosis. These cells produce IL-2 and IFN- $\gamma$  and induce a nonspecific inflammatory response and granuloma formation. Also these cytokines may play a role in the development of hairy cell leukemia.

## Key words

hairy cell leukemia – sarcoidosis – massive splenomegaly

## Souhrn

I když koexistence trichocelulární leukemie se sarkoidózou byla již v literatuře publikována, byla v našem případě pacientka primárně diagnostikována a sledována pro sarkoidózu a masivní splenomegalii kolem 10 let. Bylo prokázáno, že pomocné T lymfocyty se vyskytují v orgánech ovlivněných sarkoidózou. Tyto buňky produkují IL-2 a IFN- $\gamma$  a indukují nespecifickou závažnou reakci a tvorbu granulomů. Tyto cytokiny mohou také hrát roli ve vývoji trichocelulární leukemie.

## Klíčová slova

trichocelulární leukemie – sarkoidóza – masivní splenomegalie

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



**Assoc. Prof. Nuri Karadurmus, MD**  
Department of Medical Oncology  
Gulhane School of Medicine  
Asagieglence, Etlik, Ankara  
Turkey  
e-mail: drnkaradurmus@yahoo.com

Submitted/Obdrženo: 18. 1. 2015

Accepted/Přijato: 29. 4. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015215>

## Introduction

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder of unknown etiology that affects individuals worldwide and is characterized pathologically by the presence of noncaseating granulomas in involved organs. It typically affects young adults. It has been estimated that the lifetime risk of sarcoidosis in caucasian population is 0.85% [1].

Hairy cell leukemia (HCL) is an uncommon chronic B cell lymphoproliferative disorder, representing about 2% of all leukemias, and the median age at onset is 52; there is a strong male predominance of about four to one [2].

In the present case study, we report a 67-year-old female who had been diagnosed earlier as having sarcoidosis and was treated with corticosteroid therapy during 10–12 years. Afterwards, she was confirmed to have HCL. The diagnosis of HCL was established based on a combination of morphologic and immunophenotypic findings.

## Case report

A 67-year-old female was referred to our hospital in 2008 with a previous diagnosis of sarcoidosis and a history of long-term use of oral and parenteral corticosteroids for symptomatic treatment. At the time of presentation, she complained of dyspnea, progressive weakness, fatigue, photosensitivity and sensation of dry mouth developing a week after an upper respiratory tract infection. Constitutional symptoms such as weight loss, fever or night sweats were not present.

She had telangiectasias on her face, and her conjunctivae were pale and slightly icteric. Abdominal examination revealed hepatomegaly of 2 cm below the right subcostal margin and massive enlargement of the spleen, extending to the pelvic brim. Other physical findings, including respiratory, cardiovascular and digital rectal examinations were unremarkable and enlargement of lymph nodes was not noticed.

A complete blood count at admission revealed hemoglobin (Hb) level of 65 g/L, hematocrit (Hct) of 0.193, white blood cell (WBC) count of  $3.1 \times 10^9/L$  and platelet (Plt) count of  $112 \times 10^9/L$ . The erythro-

cyte indices and differential leukocyte counts were normal. Routine biochip blood urea nitrogen (9.51 mmol/L, normal: 2.50–7.34), indirect hyperbilirubinemia (17.1  $\mu\text{mol/L}$  mg/dL, normal: 3.42–13.68), increased serum transaminase concentrations (62 U/L, normal: 0–35) and markedly elevated levels of lactate dehydrogenase (2,048 U/L, normal: 220–450) were found. Results of both direct and indirect Coombs tests were positive. Routine urine examination revealed the presence of proteinuria. The other biochemical results, including erythrocyte sedimentation rate, were all within normal limits and the stool guaiac test was negative. The serological tests for various infectious agents (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1 + 2, Parvovirus B19 Ig G/M antibody levels, TORCH titers) were found to be negative. Ig G, A, M levels were within normal limits. ANA, anti SS-A (anti-Ro) and anti SS-B (anti-La) antibodies were not detected. Serum protein electrophoresis was normal. Evaluation of the peripheral blood smear showed 36% neutrophils, 48% lymphocytes, 15% monocytes, and 1% metamyelocytes with anisocytosis, poikilocytosis, numerous pencil cells, a few fragmented red blood cells and spherocytes, and a normal distribution of platelets. Bone marrow aspiration revealed a slightly hypercellular marrow with megaloblastic changes in all lineages and a myeloid-erythroid ratio of 0.5.

High resolution computed chest tomography demonstrated bilateral micro and macro nodular infiltrates with lower lobe predominance, findings suggestive of sarcoidosis. Abdominal ultrasonography and contrast-enhanced abdominopelvic computed tomography displayed an enlarged liver and spleen (19 cm and 30 cm in maximum diameter, resp.) and increased echogenicity of the liver parenchyma (Grade 2–3). DEXA scan of the lumbar spine and right hip showed low bone mineral density with a total T score of –4.6 and 1.5, resp. Tc-99m MDP whole-body bone scintigraphy revealed increased activity at the 12<sup>th</sup> thoracic vertebra, which was compatible with a fracture line.

During hospitalization, the patient was treated with supportive care with

multiple blood transfusions, received Pneumococcal, Meningococcal, and Haemophilus influenzae type B vaccinations and underwent a splenectomy for massive splenomegaly and hypersplenism. She was also started on prednisolone at a dose of 48 mg/day, calcium and vitamin D supplements and once-weekly bisphosphonate therapy to reduce the risk of bone loss and fractures. Over the next 18 months, the dose of prednisolone was slowly tapered to a maintenance dose.

In December 2009, she returned with generalized weakness, severe fatigue, night sweats and fever. The patient's blood cell count at her second admission showed the following values: Hb: 91 g/L, Hct: 0.277, WBC:  $60 \times 10^9/L$ , Plt:  $128 \times 10^9/L$ . Erythrocyte indices (MCV, MCH, and MCHC) were within the normal ranges, and the differential leukocyte count consisted of 64.1% lymphocytes, 30.5% monocytes, 5.0% neutrophils and 0.4% basophils. The reticulocyte count was 5.2%. Her peripheral blood and bone marrow smear showed atypical lymphocytes displaying cytoplasmic projections which were positive for tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). Immunophenotypic analysis of peripheral blood revealed neoplastic lymphoid cells brightly positive for CD11c, CD20, CD22, CD23, CD79b (cytoplasm), HLA DR, and slightly positive for CD5, CD10, CD18, CD25, CD79a (surface) and CD103, which was consistent with HCL. The diagnosis of HCL was further confirmed by immunohistochemical staining of bone marrow biopsy. Cytogenetic analysis revealed karyotype of 47, XX, +16 in 18% of metaphases.

When the diagnosis of HCL was established, she received a single cycle of cladribine (0.1 mg/kg per day by continuous infusion for seven days). In present day, our patient is in a good physical condition, and all laboratory findings including blood count are completely normal.

## Discussion

HCL is an uncommon malignancy, representing about 2% of all leukemias, with approximately 600 to 800 new cases diagnosed each year in the United Sta-



tes [1]. Clinical manifestations, morphology and immunophenotype are helpful for diagnosing this disorder [3]. An absolute monocytopenia is a characteristic feature of HCL. The demonstration of TRAP activity is a useful complementary tool for the diagnosis of HCL [4]. Immunological markers demonstrate a mature B cell phenotype with expression of CD11c and often CD103, DBA44.

Two previous reports of accompanying HCL and sarcoidosis were noted in a patient with 12 years' diagnosis of sarcoidosis with newly occurring HCL on the follow-up [5] and another one with a concurrent diagnosis [6].

Previous reports supposed that T lymphocyte defects were responsible for B cell proliferation into both HCL and sarcoidosis. In sarcoidosis, T cells recognize antigens and take part in amplification of local cellular immune responses which is achieved by the expression of various cytokine mediators. It has been demonstrated that T helper 1 cells exist in organs influenced by sarcoidosis. These cells produce IL-2 and IFN- $\gamma$  and induce a nonspecific inflammatory response and granuloma formation [7]. Recent studies have shown the

role of these cytokines in the development of HCL. Moreover, hairy cell activation includes expression of the autoregulated IL-2 receptor (the CD25 surface antigen represents the  $\alpha$ -chain) [8]. So, the change in the cellular microenvironment by the sarcoidosis-defective T cells may contribute to development of HCL.

Although the cause of oligoclonal T cell proliferation in HCL has not yet been explained, it is similar to sarcoidosis. Sarcoidosis patients have a wide variety of oligoclonal T cells, and this represents response to different epitopes [7]. This makes one think that some epitopes triggering the inflammatory changes in sarcoidosis may contribute to hairy cell activation as exogenous stimuli.

It may be considered that development of sarcoidosis could be a result caused by HCL although one of the referenced case studies describes a temporal pattern of the two diseases. Some antigens restricted to hairy cells, such as CD11c and CD103, are associated with activation of lymphoid and non-lymphoid cell types [9].

In our case, the diagnosis of HCL was further confirmed by immunohisto-

chemical staining of bone marrow biopsy. Whether it is only a co-incidence or there is a causal relationship between HCL and sarcoidosis, merits further investigation.

## References

1. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145(3): 234–241.
2. Dore G, Matsuno RK, Weisenburger DD et al. Hairy cell leukaemia: a heterogeneous disease? *Br J Haematol* 2008; 142(1): 45–51. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07156.x.
3. Cessna MH, Hartung L, Tripp S et al. Hairy cell leukemia variant: fact or fiction. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(1): 132–138.
4. Dunphy CH. Reaction patterns of TRAP and DBA.44 in hairy cell leukemia, hairy cell variant, and nodal and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; 16(2): 135–139. doi: 10.1097/PAI.0b013e3180471fd4.
5. Berthiot G. Hairy-cell leukaemia and sarcoidosis. *Eur J Med* 1993; 2(1): 61.
6. Myers TJ, Granville NB, Witter BA. Hairy cell leukemia and sarcoid. *Cancer* 1979; 43(5): 1777–1781.
7. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336(17): 1224–1234.
8. Sukova V, Klabusay M, Coupek P et al. Density expression of the CD 20 antigen on population of tumor cells in patients with chronic B-lymphocyte lymphoproliferative diseases. *Cas Lek Cesk* 2006; 145(9): 712–716.
9. Szturcz P, Adam Z, Chovancova J et al. Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(10): 2089–2091. doi: 10.3109/10428194.2011.621564.

# Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 12. 5. 2015 v Hradci Králové naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Podávání kontinuálních infuzí cytostatik pomocí elastomerických infuzorů

Sedláčková E.<sup>1</sup>, Netíková I.<sup>2</sup>, Dlouhá Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Oddělení klinické farmacie, 1. LF UK a VFN v Praze

Elastomerický infuzor je přenosný jednorázový spotřební prostředek zdravotnické techniky, který pracuje na mechanickém principu smršťujícího se balonku.

Využívá se k aplikacím kontinuálních (24hod a delších) infuzí antibiotik, analgetik a zejména cytostatik.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN má dnes již 18leté zkušenosti s podáváním ambulantních kontinuálních infuzí cytostatik. Od roku 2003 jsou připravovány ve spolupráci s Oddělením přípravy cytostatik Nemocniční lékárny VFN. Nejdelší jsou zkušenosti s elastomerickými infuzory firmy Baxter. Dnes na trhu existují i výrobky dalších firem, které jsme měli v minulosti možnost vyzkoušet. Na podkladě ohlasů zdravotnického personálu i pacientů jsme však zůstali u infuzorů firmy Baxter. Podmínkou aplikace chemoterapie pomocí elastomerických infuzorů je centrální žilní vstup, tj. nejčastěji zavedení portu, event. periferně zavedeného centrálního katetru (peripherally inserted central catheter – PICC).

Firma Baxter vyrábí několik typů infuzorů lišících se délkou trvání kontinuální infuze. Aplikací doba umožňuje pokrýt potřeby všech používaných chemoterapeutických režimů.

## Aplikace kontinuálních infuzí cytostatik pohledem lékaře

Onkologická klinika VFN je významným pracovištěm se spádovým územím zahrnujícím část Prahy, Středočeského kraje a superkonziliárně i jiné kraje ČR.

Ročně klinika přijímá do své péče přes 1 200 nemocných s nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním, v dispenzární péči kliniky je t. č. přes 7 000 nemocných.

V roce 2014 jsme pečovali o 1 136 nemocných s nádory kolorekta, 298 nemocných s nádory jícnu a žaludku a 262 nemocných s nádory pankreatu.

V roce 2014 bylo na klinice léčeno 189 nově diagnostikovaných nemocných s kolorektálními nádory, 84 nově diagnostikovaných nemocných s nádorem jícnu a žaludku a 105 nově diagnostikovaných nemocných s karcinomem pankreatu.

Lůžkové zázemí kliniky tvoří jediná lůžková stanice s 18 lůžky. Na fakultní poliklinice má klinika sedm ambulancí a denní stacionář s kapacitou 30 míst k aplikaci chemoterapie. Proto zcela v souladu se současnými světovými trendy je maximum nemocných léčeno ambulantně. Pobyt na lůžkovém oddělení je vyhrazen pouze pro ta-

Tato aktualita byla podpořena firmou Baxter.



**MUDr. Eva Sedláčková, MBA**

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: eva.sedlackova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 5. 2015

kové chemoterapeutické režimy, které z technických důvodů skutečně ambulantně podávat nelze (např. kontinuální ifosfamid, intraarteriální chemoterapie), nebo pro nemocné s komplikacemi léčby či pro nemocné s horším performance status. Převážná část chemoterapie je však podávána ambulantně, a to včetně režimů s cisplatinou a kontinuálním 5-fluorouracilem (5-FU).

V minulých letech byla mnoha klinickými studii prokázána zvýšená účinnost kontinuálního podávání 5-FU oproti bolusovým režimům při současně nižší toxicitě kontinuální infuze. V mnohých režimech je podávání 5-FU nejen několikadenní, ale i několikátýdenní. Ambulantní aplikace 5-FU šetří náklady na hospitalizaci a umožňuje nemocnému pobyt v domácím prostředí. Často je nemocnými lépe tolerována než technicky jednodušší perorální podávání capecitabinu nebo jeho podávání plnohodnotně nahradí v případě dysfagie (Ca jícnu) nebo v případě poruchy pasáže (Ca žaludku, vysoká ileostomie).

Venózní porty pro Onkologickou kliniku ve VFN zavádí při asi 7–14denní objednáci Ihuťe lékaři Ambulance bo-

**Tab. 1. Vlastnosti infuzorů Baxter.**

| typ   | doba aplikace | ml/hod     | celkové množství               | barva víčka |
|-------|---------------|------------|--------------------------------|-------------|
| LV10  | 1 den         | 10 ml/hod  | 240 ml + 3 ml reziduální objem | fialová     |
| LV5   | 2 dny         | 5 ml/hod   | 240 ml + 3 ml reziduální objem | vínová      |
| LV2   | 5 dní         | 2 ml/hod   | 240 ml + 3 ml reziduální objem | žlutá       |
| LV1,5 | 7 dní         | 1,5 ml/hod | 252 ml + 3 ml reziduální objem | růžová      |

lesti při Klinice anesteziologie a resuscitace. Jednorázové infuzory vykazuje denní stacionář pojišťovna jako ZUM ke kódu zvlášť náročné chemoterapie.

Elastomerní infuzory nevyžadují ze strany nemocného žádnou obsluhu, lze je tedy bezproblémově dávat i starším lidem bez technického talentu.

Kontinuální infuze 5-FU používáme nejčastěji u diagnózy kolorektálního karcinomu (De Gramont, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI), karcinomu jícnu, žaludku (ECF, CF, FOLFOX) a karcinomu pankreatu (FOLFIRINOX). Z těchto diagnóz je pro kliniku nejfrekvencovanější kolorektální karcinom.

V roce 2014 jsme ambulantně podali 372 cyklů režimu dle De Gramonta, 540 cyklů režimu FOLFOX, 312 cyklů režimu FOLFIRI a 120 cyklů režimu FOLFIRINOX.

Tyto režimy reprezentují za rok 2014 celkem 3 192 ušetřených lůžkodnů, tedy cca šest měsíců plného provozu 18lůžkové stanice při 100% obloženosti.

Tato čísla ilustrují to, že možnost ambulantní aplikace chemoterapie zvyšuje průchodnost kliniky pro nemocné s tímto typem onemocnění a zároveň šetří prostředky, které by musely být vynaloženy na hospitalizaci. Rovněž compliance nemocných, kterým jsou 48hod kontinuální režimy ve 14denním intervalu podávány ambulantně, je velká.

Elastomerní jednorázové infuzory používáme rovněž v rámci domácí péče o terminální nemocné s výraznými bolestmi, k jejichž útlumu nepostačují perorální a náplastové formy opiátů. V takové situaci plníme po předchozí titraci potřebné denní dávky morfinu většinou 5- nebo 7denní infuzor potřebným počtem ampulí morfinu s doplněním objemu 5% glukózou k aplikaci do portu. Subkutánní kontinuální aplikace morfinu je rovněž možná, ale vzhledem k většímu tkáňovému odporu infuze kapou pomaleji než při intravenózním podání.

### Zkušenosti sester Onkologické kliniky VFN

Pro bezproblémové používání kontinuálních infuzorů je potřeba zachovávat určitá pravidla. Je důležité, aby každá sestra tato pravidla znala a před prvním kontaktem nemocného s infuzorem řádně pacienta edukovala.

Kontinuální infuzory s roztokem cytostatika je třeba chránit před přímým slunečním zářením, plastové pouzdro zásobníku je opatřeno UV filtry, takže působení denního světla neovlivní stabilitu chemoterapeutik uvnitř infuzoru. Důležité je nevystavovat omezovač průtoku infuzoru a infuzor samotný extrémním teplotám (při nízké teplotě se průtok léčiva snižuje, při vyšší zvyšuje).

V zásobníku infuzoru je vzduchový filtr, který brání vstupu vzduchu do přívodní hadičky. Pokud by se sem přece jen dostala vzduchová bublina, je potřeba infuzor vrátit zpět do ředírny. Zde pomocí třicestného kohoutu a stříkačky vzduch odstraní.

Před aplikací je nutné ověřit, že se roztok dostal až do omezovače průtoku a prochází jím. O tom se přesvědčíme pohledem, když se na konci hadičky objeví kapka plnicího roztoku, většinou 5% glukózy nebo fyziologického roztoku.

Důležité je správné umístění infuzoru na těle pacienta (rezervoár a distální konec hadičky by měl být v přibližně stejné výšce). Pokud je rezervoár níže, dochází ke snížení průtoku, pokud je výše, dochází ke zvýšení průtoku. Zásadní význam má zvolení správného žilního přístupu (velká výhoda portů).

Důležitou součástí podávání chemoterapie infuzory je péče o žilní vstupy, v tomto případě nejčastěji porty. V případě využívání intravenózních portů musí být pacient řádně poučen o nutnosti používání pouze speciálních Huberových jehel pro vstup do portu.

Infuzory umožňují pacientovi vést téměř neomezený život, nemocný může navštěvovat kulturní akce, cestovat apod.

### Příprava kontinuální infuze v nemocniční lékárně – zkušenosti lékárníků a farmaceutických asistentů

Jednorázové elastomerické infuzory představují optimální možnost kontinuálního podávání léčiv, zejména cytostatik. Pacient není upoután na lůžko a k infuzní pumpě, odpadá riziko kontaminace prostředím při odpojování pacienta, např. z důvodů návštěvy toalety (možnost ukápnutí cytostatika z infuzního setu). Otevření systému při odpojení znamená zároveň porušení sterility roztoku.

Elastomerické infuzory pracují velmi spolehlivě, s minimální odchylkou. Četnost vadných produktů je pod 0,2 %. Uvnitř infuzoru na základě našeho interního výzkumu zůstává sterilní roztok cytostatika po dobu delší než sedm dní (nejdelší aplikační doba).

Stabilita jednotlivých cytostatik a dalších látek v elastomerickém obalu je dohledatelná na [www.stabforum.com](http://www.stabforum.com). Pro plnění je třeba užívat doporučené infuzní roztoky (5% glukózu nebo fyziologický roztok; fyziologický roztok zvyšuje průtokovost až o 10 %).

Při plnění infuzoru je nutno vyvinout poměrně velkou manuální sílu, zejména při první dávce látky do infuzoru, aby se podařilo roztáhnout elastomerní nádržku pro roztok účinné látky. Nádržka se plní třemi až čtyřmi 60ml stříkačkami s obsahem infuzního roztoku a nakonec se doplňuje příslušná dávka účinné látky do celkového objemu 240 ml.

Pracovníci doporučují jako první injikovat do infuzoru ředící roztok (5% glukózu nebo fyziologický roztok), který okamžitě protéká do přívodní hadičky infuzoru. Zdravotní sestra a pacient tak při aplikaci infuzoru nejsou vystaveni přímému kontaktu s cytostatikem.

Farmaceutičtí asistenti oceňují ochranný plastový kryt infuzoru, který jim připadá bezpečnější z hlediska ochrany jak manipulujícího personálu, tak pacienta při případném rozbití infuzoru, v porovnání s konkurenčními infuzory. Dále oceňují možnost si infuzor, díky jeho plochému dnu, při plnění postavit na rovnou plochu. Při plnění elastomerické nádržky pak mohou vyvinout menší sílu nutnou pro aplikaci roztoků, což je s ostatními typy infuzorů obtížně proveditelné.

Výrobce doporučuje plnění infuzoru stříkačkami tak, že se infuzor s našroubovanou plnicí stříkačkou otočí dnem vzhůru a drží se za tělo stříkačky. Tlakem rukou nebo s využitím váhy těla se obsah stříkačky protlačí do infuzoru. Výhodou má být menší riziko zlomení stříkačky v LUER šroubení.

### Obvyklý postup pro pacienta

Ráno nemocný přichází do odběrového centra pro vyšetření krevního obrazu, vzorek krve je nejčastěji odebrán z prstu. Je-li požadováno i jiné vyšet-

ření (markery, biochemie), zajistí odběrové centrum odběr z venózního portu a ponechá v portu fixovanou portovou jehlu. Asi během 1 hod dostane lékař výsledek krevního obrazu v elektronické formě. Nemocný je vyšetřen ošetřujícím lékařem a na podkladě krevního obrazu a klinického vyšetření lékař elektronicky objedná ze své ambulance přípravu cytostatik v centrální přípravně cytostatik. Pacient odchází na denní stacionář, kde zahájí premedikaci a během cca 30 min pokračuje v léčbě nařazenými cytostatiky (irinotecan event. oxaliplatina, bolusový 5-FU a leukovorin). Po skončení těchto infuzí je k portové jehle připo-

jen jednorázový 48hod infuzor k aplikaci kontinuálního 5-FU a nemocný odchází domů. Třetí den je chemoterapie u pražských nemocných ukončena opět na denním stacionáři, u nemocných ze vzdálených míst či u lidí hůře pohyblivých port dle našeho návodu proplachuje a jehlu odstraňuje personál zdravotnického zařízení v místě bydliště.

Z tohoto popisu vyplývá, že pacient strávil ve zdravotnickém zařízení jen 3–5 hod. V dřívějších dobách tento způsob léčby vyžadoval třídní hospitalizaci. Pro pacienta tedy znamená využití ambulantních dávkovačů obrovský přínos, co se kvality života týče.

## Závěr

Ambulantní kontinuální infuze cytostatik, které se v posledních 18 letech staly na Onkologické klinice standardem, představují pro nemocného bezpečí a spokojenost s tímto způsobem podávání, pro kliniku a zdravotní pojišťovny významný přínos díky zvýšení průchodnosti kliniky pro chemoterapie bez nutnosti hospitalizace. Pacient může setrvat i při vícedenních cyklech chemoterapie v domácím prostředí, bez rizika kontaminace svého domova či nutnosti složitě manipulace s infuzorem. To má nepochybně pozitivní vliv na průběh jeho léčby.



# Infuzní léčba v bezpečí domova

## INFUSOR LV

elastomerní infuzní systém



**INFUSOR LV je lehké přenosné zařízení s rezervoárem z elastomeru určené k infuzní léčbě.**

- ▶ umožňuje kontinuální i. v. podávání roztoků např. chemoterapeutik a analgetik v rozsahu 1 až 7 dní
- ▶ výhodné pro použití v ambulantní péči
- ▶ zvláště vhodné pro pacienty s implantovaným portem
- ▶ hrazené pojišťovnami jako ZUM při použití v chemoterapii



| Barva                                                                               | Obj. č   | Popis          | Stanovený objem (ml) | Stanovená průtoková rychlost (ml/h) | Stanovená doba podání (h) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------|----------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|  | 2C1087KP | Infusor LV 1,5 | 252 ml               | 1,5 ml/h                            | 168 h                     |
|  | 2C1008KP | Infusor LV 2   | 240 ml               | 2 ml/h                              | 120 h                     |
|  | 2C1009KP | Infusor LV 5   | 240 ml               | 5 ml/h                              | 48 h                      |
|  | 2C1063KP | Infusor LV 10  | 240 ml               | 10 ml/h                             | 24 h                      |

**Baxter**

Pro více informací navštivte [www.baxter.cz](http://www.baxter.cz)

BAXTER CZECH spol. s r. o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5, tel.: +420 225 774 111

2014090

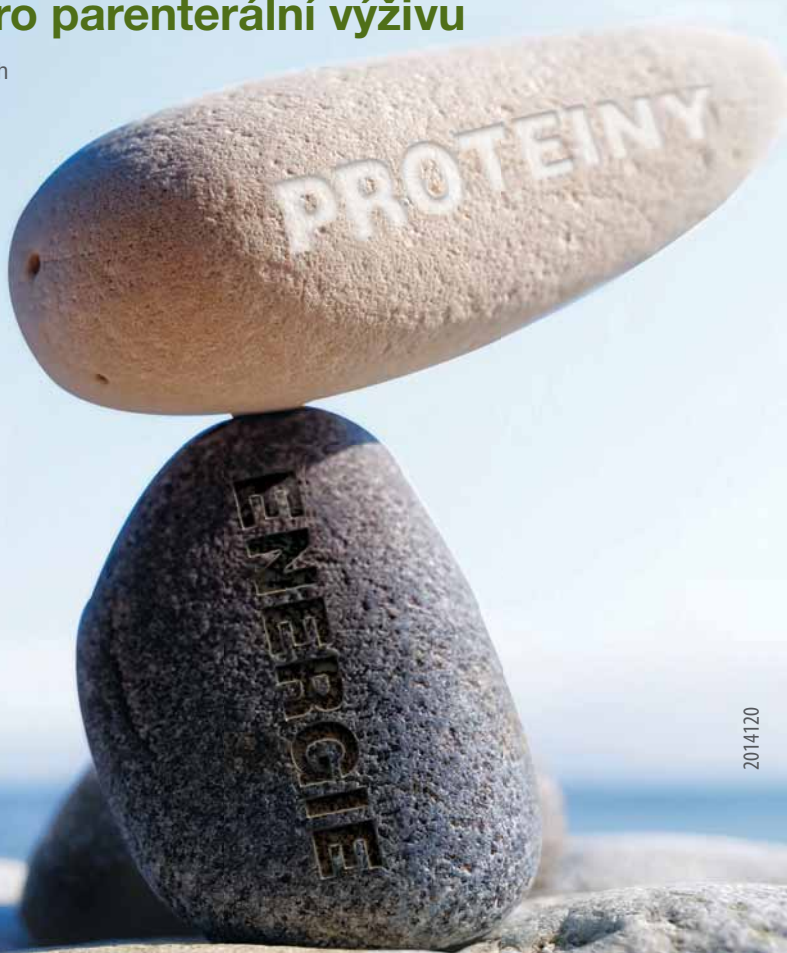
## Olimel N9/N9E

### Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných mají vaky Olimel N9/N9E **vyšší obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky <sup>(1)</sup>
- Olimel N9/N9E dodává **velké množství dusíku při minimalizaci dodávky glukózy** <sup>(1)</sup>
- Olimel N9/N9E z dostupných komerčních vaků vykazuje **nejvyšší poměr mezi obsahem dusíku a objemem vody** <sup>(1)</sup>
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči <sup>(2,3)</sup>
- **NOVĚ** dostupný v objemech 1000 ml a 2000 ml



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, NuTriFlex Lipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2014120

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N5E, N7E, N9 = 5; 7 nebo 9g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

**Názvy přípravků:** PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N5E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vacích. Léčivé látky: Olivae et sojae oleum raffinatum, alanin, arginin, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesi chloridum hexahydricus, calci chloridum dihydricum, glucosum. **Terapeutické indikace:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčně zbarvená emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání:** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašídové

proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované patologicky zvýšenou plazmatickou koncentrací sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy (nesmí v průběhu infuze překročit 3 mmol/l), acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. U pacientů s jaterní insuficiencí používejte přípravek s opatrností kvůli riziku rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamoniemií. U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie. U pacientů s poruchami koagulace, anémií, diabetem mellitus a hyperlipidemií používejte přípravek také s opatrností. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku PERIOLIMEL pacientům se zvýšenou osmolaritou, nedostatečnou funkcí nadledvin, srdečním selháním nebo plicní dysfunkcí. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými**

**přípravky:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Lipidy mohou interferovat s výsledky určitých laboratorních testů (např. bilirubin, laktátdehydrogenáza, saturace kyslíkem, krevní hemoglobin), pokud je vzorek krve odebrán před odstraněním lipidů. Dále nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem, z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z pohledu rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušení podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 14.5.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

Úplné souhrny informací o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na [www.baxter-vpois.cz](http://www.baxter-vpois.cz)  
Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis.  
Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5  
Tel. +420 225 774 111

# Domácí parenterální výživa v onkologii

## Díl 3 – Mobilní režim domácí parenterální výživy

Wohl P.

Centrum domácí parenterální výživy, Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Centrum domácí parenterální výživy IKEM je součástí Centra diabetologie a vzniklo roku 2008. Dosud prošlo touto ambulancí 32 nemocných. V posledních letech se zaměřuje na zdokonalení režimu s ohledem na kvalitu života nemocných a zejména na prevenci komplikací spojených s domácí parenterální výživou. Jedním z významných kroků bylo ustanovení tzv. mobilního režimu, aby bylo nemocným umožněno zapojení se do každodenního života. Celý projekt se podařilo realizovat v roce 2014, kdy vzniknul nový kód pro mobilní domácí parenterální výživu. Dalším aspektem centra je péče o nemocné před transplantací a po transplantaci tenkého střeva.

### Popis případu

Pětatřicetiletá nemocná byla v roce 2013 zařazena do programu domácí parenterální výživy (DPV) pro syndrom krátkého střeva na podkladě rozsáhlé resekce tenkého střeva pro high-grade dysplazie při familiární adenomatózní polypóze a intraabdominální fibrómatóze (desmoid + familiární adenomatóza – Gardnerův syndrom). Chirurgický výkon spočíval v založení duodeno-/jejunum-descendens anastomózy s délkou 20–30 cm (syndrom krátkého střeva II. typu). Nemocná byla přeložena k edukaci DPV. Byl zaveden tunelizovaný katetr a doporučen režim výživy + rehydratace o celkovém objemu 1 250 ml + 2 000 ml + aditiva. V důsledku adaptační fáze syndromu krátkého střeva s masivními průjmy bylo nutné navýšit podíl infuzní složky a tím byla nemocná napojena na režimu cca až 16–18 hod (výživa + 2 000–3 000 ml krystaloidů). Tento režim vedl k normalizaci iontových dysbalancí, vnitřního prostředí i nutričního stavu. Na druhé straně byla ale nemocná upoutána v domácím prostředí. Mobilita mimo domov nebyla možná, kromě 4–6 hod během dne. V té době nebylo jiných možností DPV, ale i tak efekt DPV režimu byl zřetelný. V roce 2013 byla nemocná vybavena mobilní přenosnou pumpou, která umožnila aplikaci výživy v průběhu dne,

což vedlo ke zřetelnému zlepšení kvality života. Nemocná realizovala mobilní režim DPV s použitím komponent, které významně zjednodušují přípravu infuzí. Nemocná je v roce 2015 kandidátkou multiviscerální transplantace a i přes velmi závažnou základní diagnózu vede velmi kvalitní život.

### Statický režim DPV

Do roku 2013 byl jako hlavní režim pro všechny nemocné indikované k DPV tzv. statický režim DPV (obr. 1). Tento režim je charakterizován klasickým infuzním stojanem a pumpou, kdy se nemocný večer napojí na parenterální výživu a rehydratační infuze a aplikuje si je cca 14–16 hod. Reálně tento režim spočívá v napojení infuzí cca v 16:00 a druhý den ráno v 8:00 se odpojí. Statické pumpy jsou vybaveny alarmy, zejména zvukovými, které se při pohybu bohužel spouštějí.

### Mobilní režim DPV

Mobilní režim je založen na zvýšení pohybu i při současné aplikaci roztoků (obr. 2). Od 1. 1. 2015 je schválen nový úhradový kód 11512. V tomto kódu je obsažena nejen mobilní pumpa + batoh, ale i moderní pomůcky nutné k aplikaci výživy a roztoků. Hlavním kritériem mobilního režimu je mobilita nemocných, kdy nemocný tráví více než 50 % dne mimo lůžko. V praxi nejde jen o mo-

Tato aktualita byla podpořena firmou Baxter.



MUDr. Petr Wohl, Ph.D.

Centrum domácí parenterální výživy  
Centrum diabetologie  
IKEM  
Václavská 1958/9  
140 21 Praha 4  
e-mail: petr.wohl@ikem.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 4. 2015

bilní pumpy, ale i o mobilní režim, jehož základem jsou jednorázové pomůcky, např. proplachy (Omniflush®, Swab-flush™), uzávěry katetrů (Curoso®), dezinfekční ubrousky (Softa® Cloth) a další. Jejich použití zkrátí čas nutný k přípravě infuzí a je spojeno se snížením celkové doby manipulace s katetrem.



Obr. 1. Statický režim DPV.



Tab. 1. Orientační srovnání vybraných pump (pozn. pumpa Micrel a Ambix active® jsou dostupné v ČR).

|                                           | Mini Rhythmic™                     | Ambix active®                  | GemStar®         | CADD®-Solis VIP               |
|-------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| váha                                      | 300 g                              | 550 g                          | 482 g            | 423 g                         |
| pumpa + nabíječka                         | 420 g                              | 1 070 g                        | 526 g            | 487 g                         |
| velikost                                  | 80 × 130 × 46 mm                   | 132 × 120 × 45 mm              | 140 × 96 × 51 mm | 41 × 102 × 127 mm             |
| nabíjení baterie                          | 2,5 hod                            | 5 hod                          | 8 hod            | 4 hod                         |
| náhradní baterie                          | 9 V baterie                        | nemá                           | 2 AA             | 4 AA                          |
| vzduchový detektor                        | 0,1, 0,5 nebo 2 ml                 | 0,15 ml                        | 0,5 ml           | vysoká nebo nízká senzitivita |
| přesnost                                  | ± 5 %                              | ± 5 %                          | ± 5 %            | ± 6 %                         |
| hlasitost                                 | velmi tichá                        | tichá                          | velmi tichá      | příjemná                      |
| alarmy před ukončením infuze              | ano<br>adjustované množství objemu | ano<br>20 % zbývajících objemu | ne               | ano                           |
| jednoduchost naplnění setu                | ano                                | ano                            | ne               | ano                           |
| úchyt ke stojanu                          | ano                                | ano                            | ano              | ano                           |
| cestovní info,<br>přenosné přes RTG zářič | ano                                | ne                             | ?                | ano                           |
| adaptéry na jiné sítě                     | ano                                | ne                             | jen v USA        | ano                           |



Obr. 2. Mobilní režim DPV.

Základem mobilního režimu jsou mobilní pumpy. Jsou lehké, váží od 300–700 g. Jejich největší výhodou spočívá v přítomnosti filtrů eliminujících vzduch při pohybu a v možnosti napojení se na infuzi během dne při běžných aktivitách. Výhodou je napájení pump.

Statické pumpy vydrží bez zapojení do proudu jen 7–8 hod, ale mobilní vydrží 12–24 hod. K dispozici je navíc baterie externí. Na českém trhu jsou k dispozici pumpy Mini Rhythmic™ (distributor Braun) a Ambix active® (Fresenius). V zahraničí jsou k dispozici i další pumpy (tab. 1).

Dálkové monitorování pomocí těchto zařízení se prozatím využívá spíše v zahraničí a je spojeno s možností kontroly aplikace infuzí. Přenos údajů funguje na principu mobilního telefonu – do přístroje se vloží SIM karta a ta hned začíná odesílat data. Dokonce je takto možné zjistit, zda nedošlo k ucpání katetru. Zcela zásadním aspektem z praktického hlediska je po zavedení nového katetru při mobilním režimu jeho fixace. V našem případě se osvědčila fixace tzv. Statlockem, který drží katetr při pohybu a brání možné dislokaci. Dalším aspektem je navýšení podílu aplikované energie u mobilních nemocných, u kterých se nabízí i metoda nepřímé kalorimetrie. Mobilní režim může ovlivnit metabolickou kostní chorobu, protože pohyb je stimulačním faktorem pro kostní metabolismus. Pro rodiče s více dětmi statický režim blokuje každodenní život a zde mobilní pumpa může již výrazně zlepšit situaci. V onkologii je jistě řada nemocných, u kterých by mobilní režim DPV mohl zlepšit kvalitu života a nutriční stav současně. DPV je v současnosti na vzestupu indikací zejména u onkologicky nemocných.



# Aktuality z odborného tisku

## Special Issue – Seminars in Surgical Oncology: Multidisciplinary Advances in Soft Tissue Sarcoma

editoři: **Kraybill WG, Pollock RE.**

*J Surg Oncol* 2015; 111(5): 489–655. doi: 10.1002/jso.23875. PubMed PMID: 25810082.



### Komentář

Všem, kteří se ve své praxi věnují sarkomům měkkých tkání, by nemělo ujít speciální vydání časopisu JSO věnované managementu a roli jednotlivých terapeutických technik u pacientů se sarkomy měkkých tkání. Toto číslo se nevěnuje pouze chirurgické problematice, která je však dominantní, ale i diagnostice, radioterapii, chemoterapii a cílené léčbě včetně sledování pacientů a jejich rehabilitaci po léčbě. Je to velmi komplexní vydání určené všem, kteří chtějí vědět o sarkomech více.

## Randomized Phase II Trial of Gemcitabine Plus TH-302 versus Gemcitabine in Patients with Advanced Pancreatic Cancer

**Board MJ, Reddy SG, Bahary N et al.**

*J Clin Oncol* 2015; 33(13): 1475–1481. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7504. PubMed PMID: 25512461.



### Komentář

Studie fáze II testující novou molekulu evofosfamid (TH-302) u pacientů s adenokarcinomem pankreatu byla uveřejněna v květnu v časopise JCO. Jedná se o hypoxií aktivovaný prodrug uvolňující DNA alkylator bromoisophosphoramid mustard v hypoxických podmínkách. Byl testován společně s gemcitabinem u nepředléčených pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým adenokarcinomem pankreatu. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených pouze gemcitabinem (1 000 mg/m<sup>2</sup>), gemcitabinem + TH-302 v dávce 240 mg/m<sup>2</sup> (G\_T240) nebo gemcitabinem + TH-302 v dávce 340 mg/m<sup>2</sup> (G\_T340). Při progresi byl povolen crossover na gemcitabin. Doba přežití bez progresu (PFS) byla signifikantně delší u pacientů léčených gemcitabinem + TH-302 (sloučena obě ramena) v porovnání s gemcitabinem samotným (medián PFS 5,6 vs. 3,6 měsíce, HR 0,61, 95% CI 0,43–0,87; p = 0,005; medián PFS pro metastatické onemocnění byl 5,1 vs. 3,4 měsíce). Medián PFS pro G\_T240 a G\_T340 byl 5,6 a 6,0 měsíce. Celková odpověď byla 12 %, 17 % a 26 % u pacientů léčených gemcitabinem, G\_T240 a G\_T340. Medián OS byl pro gemcitabine, G\_T240 a G\_T340 6,9, 8,7 a 9,2 měsíce, nebyl však zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl. Další studie nového prodrug v současnosti probíhá ve fázi III pod názvem MAESTRO.

## No Increased Risk of Second Cancer after Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials

**Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M et al.**

*J Clin Oncol* 2015; 33(15): 1640–1646. doi: 10.1200/JCO.2014.58.6693. PMID: 25534376.



### Komentář

Ve studii sledující populaci více než 2 500 pacientů léčených chirurgicky v kombinaci s radioterapií či bez ní pro karcinomy rekta, endometriální a vaginální karcinomy, v níž byl medián sledování 13 let, bylo zjištěno, že pacienti, kteří podstoupili léčbu pánevní radioterapií, neměli vyšší incidenci sekundárních malignit proti těm, kteří byli léčeni pouze chirurgicky. Nicméně pacienti s endometriálním a rektálním karcinomem mají 3× vyšší riziko rozvoje sekundární malignity proti běžné populaci než by bylo očekávatelné ve vztahu k běžné incidenci ostatních nádorových onemocnění. U pacientů ve věku ≤ 60 let se tato pravděpodobnost dokonce zvýšila 5,5×. Tato vyšší riziko rozvoje nádoru je s největší pravděpodobností způsobeno etiologickými faktory jako jsou životní styl, životní prostředí a jejich vzájemné interakce s dalšími vlivy (např. mezi geny a prostředím a mezi geny navzájem). Etiologické faktory, které se podílejí na rozvoji primárního nádoru pravděpodobně také přispívají k rozvoji dalších typů malignit. Dopad Lynchova syndromu na incidenci sekundárních malignit v této kohortě je omezený. Odhaduje se, že pouze 1–5 % z malignit v neselektovaných skupinách pacientů je spojeno s Lynchovým syndromem.

### Regorafenib Plus Modified FOLFOX6 as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: a Phase II Trial

Argilés G, Saunders MP, Rivera F et al.

*Eur J Cancer* 2015; 51(8): 942–949. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.013. PubMed PMID: 25818084.



#### Komentář

V multicentrické otevřené jednoramenné studii fáze II byl testován regorafenib v kombinaci s chemoterapií mFOLFOX 6 v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu, v dávce 160 mg 4.–10. den a 18.–24. den každých 28 dní. Celkem bylo do analýzy zahrnuto 54 pacientů, nebyla však prokázána signifikantně lepší odpověď proti historickým kontrolám, v kombinačním rameni však nebyla zaznamenána ani vyšší toxicita.

### Early Tumour Shrinkage as a Prognostic Factor and Surrogate End-point in Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled-analysis

Petrelli F, Pietrantonio F, Cremolini C et al.

*Eur J Cancer* 2015; 51(7): 800–807. doi: 10.1016/j.ejca.2015.02.011. PubMed PMID: 25794604.



#### Komentář

Kolektiv italských autorů publikoval metaanalýzu týkající se prognostického hodnocení časného zmenšení tumoru (early tumor shrinkage – ETS) u pacientů s kolorektálním karcinomem. ETS je definováno jako zmenšení tumoru či metastáz alespoň o 20 % velikosti nádoru v prvním restagingu. Autoři provedli systematický přehled a metaanalýzu publikovaných výsledků zaměřenou na celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS). Bylo analyzováno 21 studií, u nichž bylo zjištěno, že pacienti s ETS měli delší OS (HR 0,58, 95% CI 0,53–0,64;  $p < 0,00001$ ) a PFS (HR 0,57, 95% CI 0,47–0,69;  $p < 0,00001$ ), ve srovnání s pacienty, kteří neměli takovou nádorovou odpověď při prvním hodnocení. Podle závěru autorů je ETS dobrý prognostický, ale nevhodný prediktivní faktor. Nelze jej využít pro predikci celkového výsledku léčby u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem ( $R = 0,37$ ; 95% CI 0,31–0,78;  $p = 0,28$ ).

### Alopecia as Surrogate Marker for Chemotherapy Response in Patients with Primary Epithelial Ovarian Cancer: a Metaanalysis of Four Prospective Randomised Phase III Trials with 5,114 Patients

Sehouli J, Fotopoulou CH, Erol E et al.

*Eur J Cancer* 2015; 51(7): 825–832. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.008. PubMed PMID: 25771433.



#### Komentář

Netradiční studií je text hodnotící význam alopecie a její hloubky u pacientek s adenokarcinomem ovarií. Bylo hodnoceno 4 705 pacientek s alopecií z celkového počtu 5 114 pacientek s karcinomem ovarií léčených chemoterapií založené na platině a taxanech, s mediánem počtu cyklů 6. Zajímavostí je, že u tohoto režimu nevypadaly vlasy u 2,4 % pacientek, do 50 % vlasového porostu (grade 1) vypadalo u 2,9 % pacientek a vypadání vlasů nad 50 % vlasového porostu tj. grade 2 bylo zjištěno u 94,7 % žen. Ženy s nižším grade alopecie tj. 0/1 měli kratší PFS i OS v porovnání s pacientkami s alopecií grade 2. Nicméně při posuzování pouze těch pacientek, které dokončily všech šest cyklů chemoterapie, se nepodařilo v multivariační analýze zjistit žádný významný dopad na přežití. Pouze čas nástupu alopecie byl hodnocen jako nezávislý prognostický faktor přežití – pacientky, u kterých se objevila alopecie grade 2 do cyklu tří, měli výrazně vyšší OS ve srovnání s pacientkami, které měly alopecii později během léčby (HR 1,25, 95% CI 1,04–1,50).

### Non-intercepted Dose Errors in Prescribing Anti-neoplastic Treatment: a Prospective, Comparative Cohort Study

Mattsson OT, Holm B, Michelsen H et al.

*Ann Oncol* 2015; 26(5): 981–986. doi: 10.1093/annonc/mdv032. PubMed PMID: 25632069.



#### Komentář

Dánští autoři se věnovali hodnocení chybovosti výpočtu dávky při podávání protinádorové léčby. Prospektivní komparativní studie srovnávala podávání protinádorové léčby ve dvou institucích, jedna používala počítačový objednávkový systém, ve druhé byla tato léčba předepisována ve formě papírové preskripce. Jako nezachycená chyba, byl označen jakýkoliv rozdíl roven nebo vyšší než 10 % dávky znovu spočtené v rámci studie, proti dávce podané. Bylo hodnoceno celkem 5 767 rozpisů léčby, 2 677 od

institute, která používala počítačové objednávání terapie a 3 090 od instituce, kde byl objednávkový systém v papírové podobě. Vždy byla dávka přepočtena adekvátně k protokolům používaným v dané instituci, s využitím patientských dat. Analýza ukázala celkové riziko chyby při předpisu dávek 1,73 na 100 rozpisů léčby. Využitím počítačového systému došlo k chybě v 1,60 případech a při papírové preskripci v 1,84 případech na 100 rozpisů léčby (OR 0,87, 95% CI 0,59–1,29;  $p = 0,49$ ). Bylo identifikováno 15 různých druhů chyb a čtyři potenciální rizikové faktory. Žádná z chybných dávek nevedla k úmrtí pacienta. K chybám v předepisování dávky došlo u  $< 2\%$  z receptů. Paralelní počítačový systém překvapivě nijak významně nesnižuje celkové riziko chyby dávky, i přestože snižuje riziko chyb ve výpočtu, může však být zdrojem dalších omylů. Doporučením autorů k prevenci preskripčních chyb je snaha soustředit se na vývoj integrovaných počítačových systémů, které eliminují chybovost transkripce dat mezi jednotlivými databázemi.

### The Distance between Breast Cancer and the Skin is Associated with Axillary Nodal Metastasis

Eom YH, Kim EJ, Chae BJ et al.

*J Surg Oncol* 2015; 111(7): 824–828. doi: 10.1002/jso.23898. PubMed PMID: 25847102.



#### Komentář

Cílem další studie bylo zjistit, zda vzdálenost tumoru prsu od pokožky ovlivňuje riziko rozvoje axilární metastázy, ipsilaterální recidivu nebo má vliv na celkové přežití (OS). Bylo hodnoceno celkem 1 005 po sobě jdoucích pacientek s karcinomem prsu, které podstoupily chirurgický zákrok v období 2003–2009 na chirurgické klinice St. Mary's Hospital v Soulu. Vzdálenost nádoru ke kůži byla měřena ultrazvukem od pokožky k nejbližší hypoechogenní náběžné straně léze. Celkem 603 (68 %) pacientek nemělo axilární metastázy v lymfatických uzlinách, u 288 (32 %) byly axilární metastázy v lymfatických uzlinách diagnostikovány. Vzdálenost karcinomu prsu od kůže  $< 3$  mm byla hodnocena jako rizikovější pro vznik axilárního postižení ( $p = 0,039$ ), nebyl pozorován žádný významný vztah mezi vzdáleností tumoru prsu od pokožky  $< 3$  mm a ipsilaterální recidivou ( $p = 0,788$ ) ani přežitím ( $p = 0,353$ ).

### The Night Before the First Day of School

Levy A.

*J Clin Oncol* 2015; 33(13): 1509–1510. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5790. PubMed PMID: 25823733.



#### Komentář

A kdo by si rád přečetl spíše filozofičtější text, ať nalistuje článek Adama Levyho nazvaný The Night Before the First Day of School v květnovém čísle JCO, krátké o to intenzivnější čtení, nejen pro ty, kteří mají či měli děti školou povinné, ale hlavně o těch, pro něž některý z prvních životních zážitků bývá i ten poslední, a to se netýká jen dětských onkologických pacientů.

### Ramucirumab versus Placebo in Combination with Second-line FOLFIRI in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma that Progressed During or after First-line Therapy with Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): a Randomised, Double-blind, Multicentre, Phase 3 Study

Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al.

*Lancet Oncol* 2015; 16(5): 499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0. PubMed PMID: 25877855.



#### Komentář

Ramucirumab je humánní IgG-1 monoklonální protilátka, která je zaměřena na extracelulární doménu receptoru VEGF 2. V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii RAISE byla hodnocena účinnost a bezpečnost ramucirumabu v porovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI (leukovorin, fluorouracil a irinotekan) v 2. linii u metastatického kolorektálního karcinomu u pacientů s progresí onemocnění během nebo po terapii 1. linie s bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem. Ramucirumabem bylo léčeno 1 072 pacientů (536 v každé skupině) v dávce 8 mg/kg společně s chemoterapií FOLFIRI nebo kombinací placebo + FOLFIRI, každé dva týdny až do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity. Medián celkového přežití byl 13,3 měsíce (pro pacienty ve skupině s ramucirumabem) proti 11,7 měsíce u skupiny léčené placebem ( $p = 0,0219$ ). Ramucirumab společně s FOLFIRI prodloužil celkovou dobu přežití ve srovnání s kombinací placebem a FOLFIRI v rámci 2. linie léčby u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Obecně byly nežádoucí účinky léčby zvládnutelné.

### Treatment with Two Different Doses of Sonidegib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma (BOLT): a Multicentre, Randomised, Double-blind Phase 2 Trial

Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al.

*Lancet Oncol* 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2. PubMed PMID: 25981810.



### Vismodegib in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma (STEVIE): a Pre-planned Interim Analysis of an International, Open-label Trial

Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ et al.

*Lancet Oncol* 2015. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1. PubMed PMID: 25981813.



#### Komentář

V květnovém čísle časopisu *Lancet Oncology* byly publikovány dvě studie, které se zabývaly léčbou pokročilého bazocelulárního karcinomu kůže. První z nich pod názvem BOLT zkoumala nový lék sonidegib (Odomzo, Novartis). Druhá studie, známá jako STEVIE, sledovala informace týkající se bezpečnosti dlouhodobého podávání vismodegibu (Erivedge, Genentech). V obou případech se jedná o inhibitory signální dráhy Hedgehog. Než byla zahájena běžná klinická praxe terapie vismodegibem, byl označován za významný pokrok v léčbě těchto pacientů, nicméně jeho úspěch byl omezen vysokou mírou rezistence s nutností přerušení léčby kvůli netolerovatelným vedlejším účinkům. Průběžná zpráva studie STEVIE ukazuje, že léčba vismodegibem je sice tolerována u běžné reálné populace pacientů, ale vysoká míra nutnosti přerušení léčby a to až u 80 % pacientů je znepokojující. Profil vedlejších nežádoucích účinků zůstává překážkou pro střednědobou a dlouhodobou terapii. V současné době probíhají studie se zaměřením na efekt a toleranci střídavých dávkovacích schémat, což by mohlo umožnit dlouhodobou snášenlivost.

### A Microfluidic Device for Label-free, Physical Capture of Circulating Tumor Cell Clusters

Sarioglu AF, Aceto N, Kojic N et al.

*Nat Methods* 2015. Published online 18 May 2015. doi:10.1038/nmeth.3404. PubMed PMID: 25984697.



#### Komentář

Vědeckým týmem prof. Toner z Massachusetts General Hospital (MGH) v Bostonu byl vyvinut nový čip (Cluster-Chip), který dokáže zachytit klastry cirkulujících nádorových buněk (CTC). CTC jsou považovány za nástroj tvorby metastáz, mnohé z těchto klastrů obsahují markery proliferace nádoru a současně i imunitní buňky. CTC obvykle tvoří méně než jedna buňka na miliardu krevních buněk a CTC klastry jsou ještě vzácnější. Jejich role v metastatickém procesu zatím není dostatečně prozkoumána. Přístroj představuje třetí generaci mikročipů, které byly vyvinuty tak, aby byly schopny zachytit CTC při zachování jejich molekulární informace. První dvě generace přístrojů byly založeny na schopnosti zachytit tyto buňky na základě informace o povrchových antigenech, nicméně tyto markery mohou být ztraceny právě během metastatického procesu. Schopnost izolace neporušených klastrů tak umožní pečlivě zkoumat jejich roli a porozumět vlastnímu procesu metastazování.

### Personalizing, not Patronizing: the Case for Patient Autonomy by Unbiased Presentation of Management Options in Stage I Testicular Cancer

Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J et al.

*Ann Oncol* 2015; 26(5): 833–838. PubMed PMID: 25378299.



#### Komentář

Článek, na kterém se podílel i člen redakční rady časopisu *Klinická onkologie*, pan prof. Ondruš, shrnuje klady a zápory jednotlivých možných přístupů (chemoterapie, radioterapie, taktika zvýšeného dohledu) k pacientům diagnostikovaným se zárodečnými tumory varlat v I. klinickém stadiu a rizika relapsu onemocnění. Konstatuje, že ať již s použitím protinádorové léčby či bez ní, je dosahováno velmi dobrých výsledků, s dlouhodobým specifickým přežitím cca 99 % pacientů. Nicméně poukazuje na potřebu s pacientem probrat nejenom možnosti léčby, v kontextu jeho vlastního rizika relapsu, a toxicitu léčby, ale zejména pomoci mu v rozhodnutí, což především mladším pacientům může činit potíže. Autoři konstatují, že nesmí být opomíjený žádný aspekt navržených postupů, včetně nutnosti intenzivnější léčby případného relapsu a často nízké compliance pacientů s protokolem zvýšeného dohledu a stresu, který jim jeho dodržování přináší.

Články vybrali a komentovali

MUDr. Jana Halámková, Ph.D. a doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.; Masarykův onkologický ústav, Brno





**Sandostatin® LAR®**  
octreotidum/i.m. injekce

Když přemýšlíte  
o svých pacientech  
s GEP NET...

Od léčby symptomů k protinádorové terapii pacientů s GEP-NET  
Prokázané 66% snížení rizika progresu nádoru oproti placebu<sup>1</sup>



# SÍLA, POSTAVENÁ NA DŮKAZECH

**Sandostatin® LAR 20 mg, Sandostatin® LAR 30 mg - prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi**

**Složení:** Léčivá látka: octreotidum 20 mg nebo 30 mg. **Indikace:** Léčba pacientů s akromegalií, kteří adekvátně reagovali na léčbu Sandostatinem. Léčba pacientů s akromegalií, u kterých je chirurgická léčba nebo radioterapie nevhodná nebo neúčinná nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie. Potlačení symptomů souvisejících s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory: karcinoidy vyvolávajícími karcinoidní syndrom, VIPomy, glukagonomy, gastrinomy/Zollinger-Ellisonův syndrom, inzulinomy, GRFomy. Pokročilé neuroendokrinní nádory středního stěva nebo neznámé lokalizace primárního nádoru. **Dávkování:** 20 mg nebo 30 mg každé 4 týdny formou i.m. injekce hluboko do gluteálního svalu. \*U pacientů s akromegalií může být při nedostatečné odpovědi na léčbu dávka zvýšena až na 40 mg každé 4 týdny. \* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Ženy s akromegalií ve fertilním věku by měly během léčby octreotidem užívat adekvátní antikoncepci. \*Během léčby octreotidem musí být sledovány funkce jater. \* U pacientů dlouhodobě léčených octreotidem by měla být sledována funkce štítné žlázy. Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontroly rovnováhy tekutin a elektrolytů. Před zahájením léčby a dále pak v 6měsíčních intervalech se doporučuje provádět UZ vyšetření žlučníku na přítomnost žlučových kamenů. Octreotid může ovlivňovat regulaci glykemie. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s diabetem mellitus I. a II. typu a pacientů s inzulinomy. Octreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků. U některých pacientů léčených octreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B12 a abnormální Schillingův test. **Interakce:** Zhoršené vstřebávání cyklosporinu, cimetidinu; zvýšená biologická dostupnost bromokriptinu. Octreotid může snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450. **Těhotenství a kojení:** U těhotných a kojících žen smí být octreotid podáván jen v krajně naléhavých případech. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie, lokální bolest v místě injekce. Časté: dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, únik stolice, změna barvy stolice, závratě, hypotyreóza, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4), cholecystitis, žlučový písek, hyperbilirubinemie, hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie, zvýšené hladiny transamináz, svědění, vyrážka, alopecie, dyspnoe, bradykardie.

**Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 až 8°C (v chladničce), v původním obalu, chráněný před světlem. V den aplikace lze přípravek uchovávat při teplotě pod 25°C v původním obalu, suspenze musí být připravena bezprostředně před podáním. **Dostupné lékové formy/balení:** 1x 20 mg a 1x 30 mg (1 lahvička s lyofilizátem + 1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem).

**Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg.č.:** Sandostatin LAR 20 mg: 56/125/00-C, Sandostatin LAR 30 mg: 56/126/00-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 1. 3. 2000/9. 10. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 29. 1. 2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis s.r.o., Praha, ČR.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci „Pokročilé neuroendokrinní nádory středního stěva nebo neznámou lokalizaci primárního nádoru“ dosud nebyla stanovena.

\* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

**NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Novartis, s. r. o. Pharma  
Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
Czech Republic, Phone: +420 225 775 197

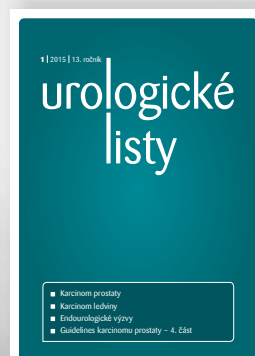
22 × ročně, 590 Kč  
www.amreview.cz



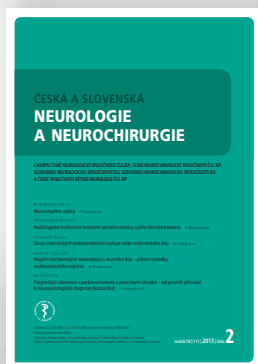
10 × ročně, 570 Kč  
www.florence.cz



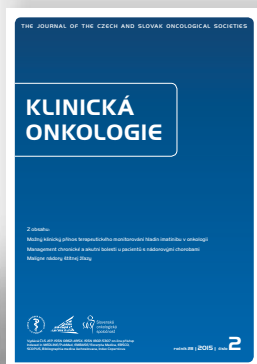
4 × ročně, 600 Kč  
www.urologickelisty.cz



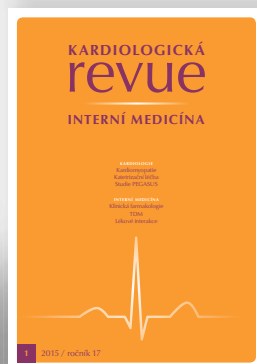
6 × ročně, 750 Kč  
www.csnn.eu



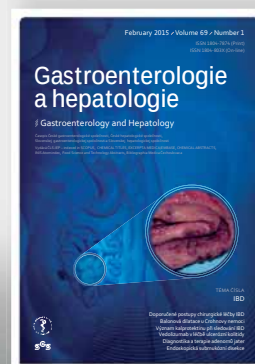
6 × ročně, 540 Kč  
www.eonkologie.cz



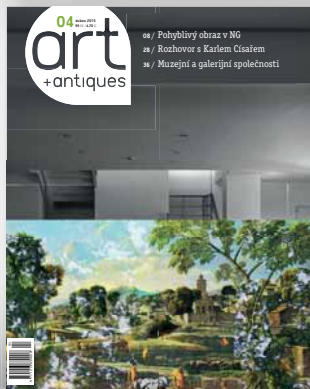
5 × ročně, 600 Kč  
www.kardiologickarevue.cz



6 × ročně, 600 Kč  
www.csgh.info



10 × ročně, 885 Kč  
www.artcasopis.cz



1 × ročně, 139 Kč  
www.artplus.cz



1 990 Kč  
www.artplus.cz



# Vyberte si...

# Onkologie v obrazech

## Kongenitální naevus – někdy neprávem opomíjené riziko

Fait V.

Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Kongenitální naevy jsou relativně málo časté melanocytární projevy, typické svým výskytem již při narození, po-



**Obr. 1. Kongenitální naevus bez známek malignizace.**

měně různorodé morfologie i velikosti, kolísající od drobných znamének až po rozměrné naevy, pokrývající velkou část pokožky. Jsou obvykle považovány především za kosmetický problém, u velkých naevů i s psychickými důsledky, riziko malignizace bývá někdy zbytečně podceňováno. Především u rozměrných naevů je pak mnohdy velmi obtížné případnou změnu včas identifikovat.

Na obrázcích demonstrujeme typický kongenitální naevus (obr. 1), a poté dva fatální případy pozdní diagnostiky melanomu, vyrůstajícího z kongenitálního naevu. V prvním případě (obr. 2) je jasné, že pacient stav výrazně podcenil, zatímco v posledním případě (obr. 3) došlo k malignizaci uvnitř rozsáhlého plavko-



doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

Oddělení chirurgické onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: inbox@vukfait.com

Obdrženo/Submitted: 4. 6. 2015

vého naevu, toto se projevovalo téměř pouze ztlustěním stávajícího části naevu. Při pokusu o chirurgické řešení jsou nalezeny metastatické uzliny v axile i v nadklíčku a po několika týdnech se objevují plicní metastázy.

Doporučujeme skutečně co nejčasnější řešení kongenitálních naevů a v případech, kdy toto není možné, je vždy nutné pravidelné sledování.



**Obr. 2. Pokročilý melanom v terénu kongenitálního naevu.**



**Obr. 3. Pacientka s rozsáhlým plavkovým naevem s relativně obtížně diferencovatelnou malignizací.**



# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti  
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

## REDAKČNÍ RADA

### Výkonná redakční rada (Brno)

#### vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek  
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.  
doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

#### výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.  
MUDr. Jiří Novák  
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.  
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.  
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

### Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno  
MUDr. Otakar Bednařík, Brno  
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha  
MUDr. Karel Cwierka, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha  
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava  
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava  
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava  
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha  
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul  
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno  
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava  
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava  
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno  
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava  
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava  
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul  
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha  
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha  
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové  
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň  
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

### Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno  
prof. Sándor Eckhardt, Budapešť  
prof. Jan Klasterský, Brusel

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha  
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno  
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno  
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava  
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2015

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a.s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: [simona.novakova@ambitmedia.cz](mailto:simona.novakova@ambitmedia.cz).

Adresa redakce: Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2015 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: [předplatne@ambitmedia.cz](mailto:předplatne@ambitmedia.cz).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, e-mail: [blanka.turinova@ambitmedia.cz](mailto:blanka.turinova@ambitmedia.cz), tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz).

Pokyny pro autory naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu nebo na [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Toto číslo vychází 15. 6. 2015.



Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

# SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

## Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v roce 2015.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2016.

**Nejlepší práce z každé kategorie bude oceněna částkou 10 000 Kč.**

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) nebo na stránkách [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).  
Dotazy můžete zasílat na adresu [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz) a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

## Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:



stabilní partner v léčbě neuroendokrinních a urologických malignit



Somatuline<sup>®</sup> autogel<sup>®</sup> 120 mg



Diphereline<sup>®</sup> S.R. 11,25 mg

HEXVIX<sup>®</sup>

# Afinitor® u pokročilých pNET

## ve studii RADIANT-3 prodloužil PFS ve srovnání s placebem o 6,4 měsíce ( $p < 0,0001$ ; HR=0,35 [95% CI: 0,27-0,45]).<sup>1</sup>



### Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

**Složení:** Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky pečlivosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřidousky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy na lačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické effluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol,

posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, "imatinib", verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, "dromedaron", amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. \*Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysokou účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **\*Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypotriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalce-mie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaxe, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. \* Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chraňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 16.12.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

\* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

**Literatura:** 1. Yao, J. C. et al, N Engl J Med 2011, 514 - 523. 2. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 12/2014.

**AFINITOR®**  
(everolimusum) tablety

**NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Novartis s.r.o. | Pharma budova Gemini B | Na Pankráci 1724/129 | 140 00 Praha 4