

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

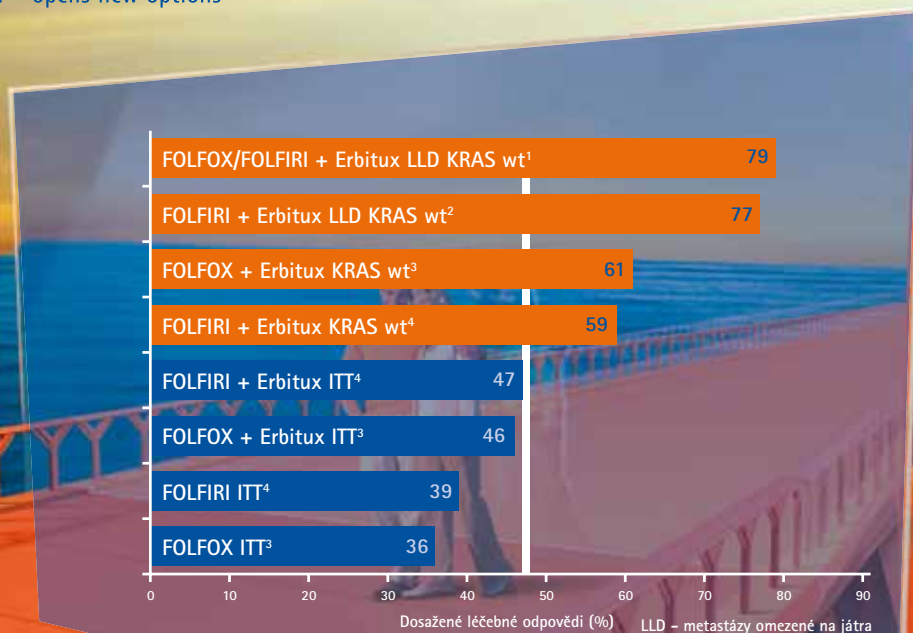
High-dose interferon alfa v léčbě pacientů s maligním melanomem, sledování prediktivních a prognostických biomarkerů

Gastrointestinální stromální tumory

In vitro Evaluation of the Permeation of Cytotoxic Drugs through Reconstructed Human Epidermis and Oral Epithelium

Radiofrekvenční ablace neuroendokrinního nádoru pankreatu





Erbitux přidáný k chemoterapii (FOLFIRI, FOLFOX)⁵ zlepšuje léčebnou odpověď a zvyšuje podíl R0 resekci jaterních metastáz u pacientů s mCRC s KRAS wt.*

Merck Serono Oncology | *Combination is key*TM

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií 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 opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. **Kontraindikace:** U pacientů se známou závažnou přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** *Hypersenzitivní reakce:* Mírné až středně závažné reakce zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. *Koží reakce:* Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **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 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 04/2011. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

* KRAS wt – nemutovaná forma genu KRAS, protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases: A randomized multicenter study (CELIM-study). ASCO 2009, Abstract No 296; 2. Van Cutsem E, Lang I, D'Haens GR, et al. K-RAS status and efficacy in the CRYSTAL study: 1st-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFIRI with or without cetuximab. Ann Oncol 2008; 19: Abstract No 710; 3. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663–671; 4. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408–1417; 5. Folprecht G, et al.: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. T Lancet Oncol, 2010; 11, 1, 38–47.

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, erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Selén a rakovina: od prevence k léčbě** 171
Selenium and Cancer: from Prevention to Treatment
Brožmanová J.
- High-dose interferon alfa v léčbě pacientů s maligním melanomem, sledování prediktivních a prognostických biomarkerů** 180
High-dose Interferon Alpha in Treatment of Patients with Malignant Melanoma, Monitoring of Predictive and Prognostic Biomarkers
Vaňášková J., Grim J., Kopecký J., Kubala E., Filip S.
- Gastrointestinální stromální tumory** 187
Gastrointestinal Stromal Tumors
Žabka J.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- In vitro* Evaluation of the Permeation of Cytotoxic Drugs through Reconstructed Human Epidermis and Oral Epithelium** 195
In vitro hodnocení prostupnosti cytotoxických léčiv přes rekonstruovanou lidskou epidermis a ústní epitel
Odraska P., Mazurova E., Dolezalova L., Blaha L.
- Dynamika vývoja psychosociálnej záťaže prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka: klinický úspech s psychosociálnymi dôsledkami** 203
The Dynamics of Psychosocial Burden Development in Breast Cancer Survivors: Clinical Success with Psychosocial Consequences
Bencová V., Bella V., Švec J.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Radiofrekvenční ablace neuroendokrinního nádoru pankreatu** 209
Radiofrequency Ablation of Pancreatic Neuroendocrine Tumor
Hlavsa J., Procházka V., Kala Z., Man M., Andrašina T., Číhalová M., Válek V., Crha M., Svobodová I., Urbanová L.
- Regrese osteolytického ložiska u pacienta s mnohočetným myelomem léčeného klodronátem po úspěšné terapii režimem s bortezomibem** 216
Regression of an Osteolytic Lesion in a Patient with Multiple Myeloma Treated with Clodronate after a Successful Therapy with Bortezomib-based Regimen
Szturz P., Jakubcová R., Adam Z., Klincová M., Krejčí M., Pour L., Zahradová L., Hájek R., Mayer J.

SDĚLENÍ | COMMUNICATION

- Může pacient v terminálním stadiu onkologického onemocnění důstojně zemřít doma?
A za jakých podmínek?** 221

Can Cancer Patient in Terminal Stage of Cancer Die with Dignity at Home? And under what Conditions?

Slováček L., Šimková M., Petera J., Filip S.

- Informační systémy v radioterapii** 224

Radiotherapy and the Flow of Data and Documentation

Tobiáš P., Šlampa P., Zycháček M.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

- Paliativní péče v České republice v roce 2011 – několik poznámek** 231

Palliative Care in the Czech Republic 2011 – Some Notes

Kabelka L.

- Avastin v léčbě karcinomu prsu** 232

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

- Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 5. 4. 2011 v Praze** 234

- Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 27. 5. 2011 v MOÚ v Brně** 236

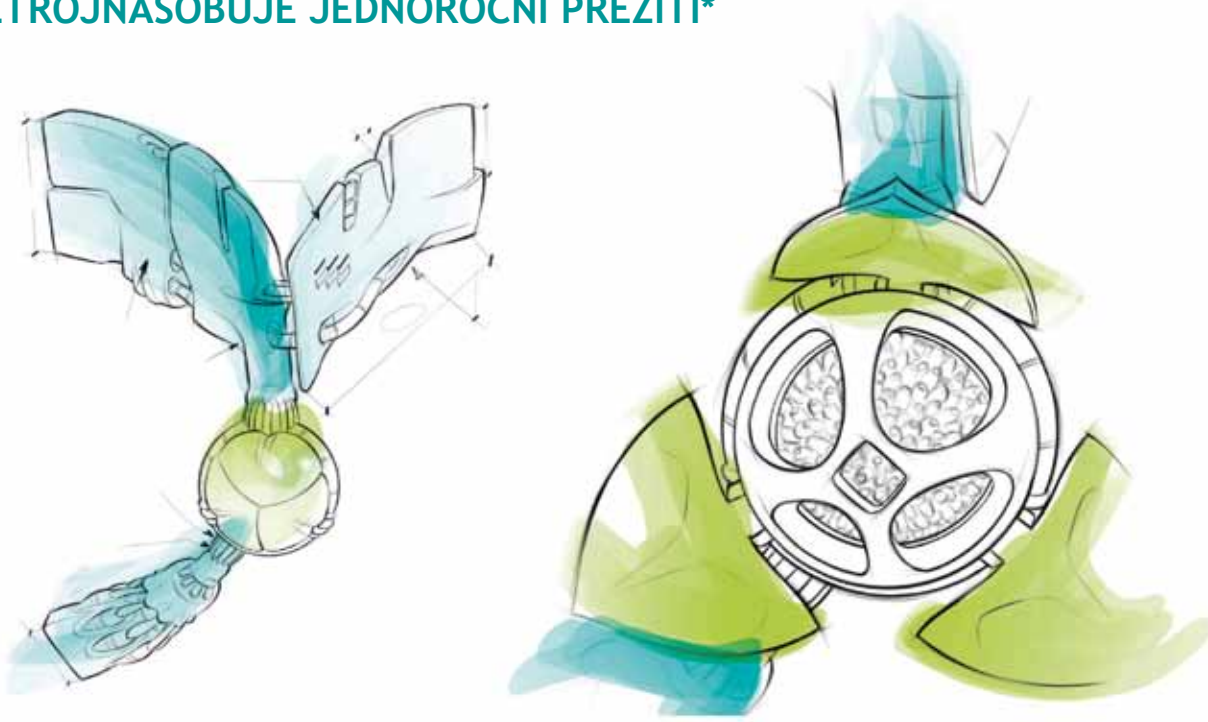
PRO PACIENTY SE SARKOMEM MĚKKÝCH TKÁNÍ

Yondelis[™]
trabectedin

Od 1. 12. 2010 opět hrazený v indikaci STS***

NADĚJE NA PRODLOUŽENÍ DÉLKY ŽIVOTA

- ZDVOJNÁSOBUJE DOBU PŘEŽITÍ*
- ZTROJNÁSOBUJE JEDNOROČNÍ PŘEŽITÍ*



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: YONDELIS® (TRABECTEDIN)

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Yondelis® 0,25mg nebo Yondelis® 1mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku. **SLOŽENÍ:** Jedna injekční lahvička obsahuje 0,25mg nebo 1mg trabectedinu. 1ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05mg trabectedinu. **INDIKACE**:** Yondelis® je indikován k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkké tkáně (SMT) poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem s elhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Yondelis® v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovarialním karcinomem citlivým na platinu (ROK). **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ**:** Yondelis® musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly. Yondelis® se pro léčbu ovarialního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m² bezprostředně po PLD 30 mg/m². Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následně infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny (jako jednodinové infuze). Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katétre. Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis® (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20mg dexamethazonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky. Další antiemetika lze podávat podle potřeby. Pro povolení léčby přípravkem Yondelis® se vyžadují následující kritéria: absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1500/mm³; počet krevních destiček ≥ 100000/mm³; bilirubin ≤ horní mez normálu (ULN); alkalická fosfatáza ≤ 2,5 x ULN (jestliže by zvýšení mohlo mít kostní původ, zvažte jaterní izoenzymy Snukleotidázu nebo GGT); albumin ≥ 25 g/l; ALT a AST ≤ 2,5 x ULN; clearance kreatininu ≥ 30 ml/min (monoterapie), sérový kreatinin ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) nebo clearance kreatininu ≥ 60 ml/min (kombinovaná terapie); CPK ≤ 2,5 x ULN; hemoglobin ≥ 9 g/dl. Výše uvedené parametry by měly být pravidelně sledovány během léčby. Detailní léčebný protokol a pravidla pro úpravu nebo odložení léčby v případě neobvyklých výsledků laboratorních testů jsou uvedeny v úplné informaci o přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hyperenzitivita na trabectedin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, souběžná závažná nebo nekontrolovaná infekce, kojení, kombinace s vakcínou proti žluté zimnici. **UPOZORNĚNÍ**:** Pro zahájení léčby přípravkem Yondelis® musí pacienti splňovat specifická kritéria pro parametry jaterních funkcí. Pacienti s klinicky významnými onemocněními jater, například aktivní chronickou hepatitidou, musí být pečlivě sledováni a dávka se musí v případě potřeby upravit. Pacienti se zvýšeným bilirubinem nesmí být trabectedinem léčeni. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s hepatotoxicitou, je nutné postupovat opatrně. Trabectedin nesmí být souběžně užíván s alkoholem. Je třeba postupovat opatrně v případě poruchy funkce ledvin. Před léčbou a během ní se musí sledovat clearance kreatininu. Monoterapie přípravkem Yondelis® se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min a přípravek Yondelis® v rámci kombinované léčby se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 60 ml/min. Velmi často byla hlášena v souvislosti s léčbou přípravkem Yondelis® neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Před léčbou, poté týdně během prvních dvou cyklů a pak jednou mezi cykly musí být stanoven úplný krevní obraz včetně diferenciálního obrazu a počtu krevních destiček. Pacienti, u nichž se objeví horečka, by měli neprodleně vyhledat

lékařskou pomoc a je zapotřebí okamžitě zahájit podpůrnou terapii. Všem pacientům musí být podávána antiemetická profylaxe s kortikosteroidy, např. dexamethasonem. Trabectedin nesmí užívat pacienti s CPK > 2,5ULN. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s rhabdomyolýzou (např. statiny), je nutné postupovat opatrně. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání trabectedinu se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Kombinace trabectedinu s fenytoinem nebo živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje a je specificky kontraindikována u vakcín proti žluté zimnici. Důrazně se doporučuje používat centrální žilní přístup. Když se trabectedin podává periferním žilním katétre, může u pacientů dojít k rozvoji potenciálně těžké reakci v místě vpichu. Muži a ženy v plodném věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. **INTERAKCE:** Následující látky mohou být v interakci s trabectedinem (viz úplná informace o přípravku): ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin, rifampicin, phenobarbital, třezalka tečkovaná, alkohol, cyclosporine a verapamil. **VEDLEJŠÍ ÚČINKY**:** Většina pacientů zaznamenala nežádoucí účinky nějakého stupně (91 % při monoterapii a 99 % při kombinované terapii), a méně než třetina 3. nebo 4. stupně (10 % při monoterapii a 25 % při kombinované terapii). Smrtelné nežádoucí účinky se vyskytly u 1,9 % pacientů v režimu monoterapie a 0,9 % pacientů v režimu kombinované léčby. Jako časté a velmi časté nežádoucí účinky byly zaznamenány: zvýšená hladina CPK v krvi; zvýšená hladina kreatininu v krvi; pokles albuminu v krvi; snížená tělesná hmotnost; neutropenie; trombocytopenie; anémie, leukopenie; febrilní neutropenie; bolesti hlavy; periferní senzická neuropatie, dysgezie, závratě, parestázie; dyspnoe; kašel; zvracení; nauzea; zácpa; průjem; stomatitida; bolest v krájině břišní, dyspepsie, bolest v horní části krájině břišní; alopecie; myalgie, artralgie, bolest zad; anorexie; dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalcémie; infekce; hypotenze, návaly horka/zrudnutí; únava; astenie; pyrexie, edém, periferní edém, reakce v místě vpichu; hyperbilirubinémie; zvýšená hladina ALT/AST; zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi; zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy; nespavost. Během průzkumu po uvedení na trh bylo hlášeno několik případů extravazace trabectedinu s následnou nekrotizací tkání vyžadující odstranění neživé tkáně. Podrobné četnosti a závažnosti nežádoucích účinků naleznete v úplné informaci o přípravku. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C a 8 °C). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), Španělsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/417/001, EU/1/07/417/002. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**:** ŘÍJEN 2011.

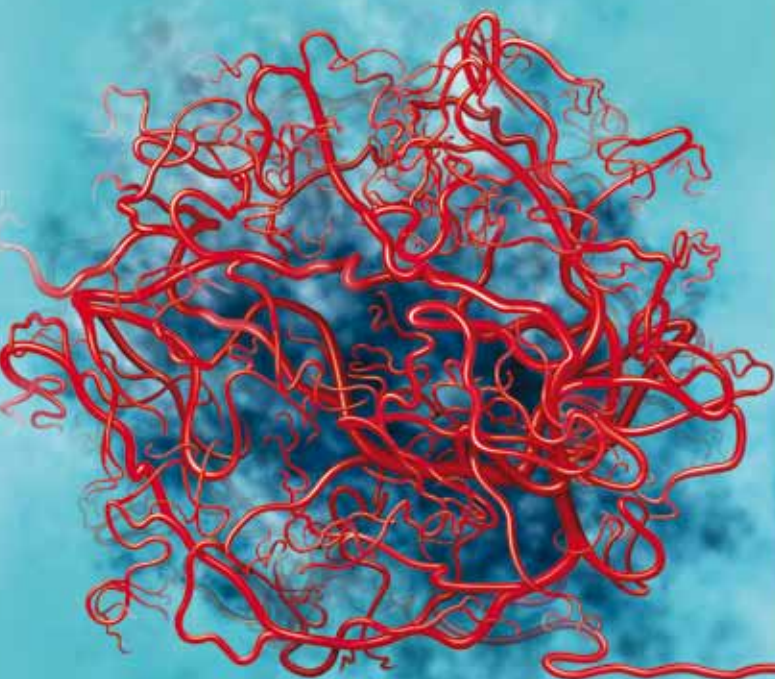
Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Další informace o přípravku naleznete na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Karla Engliš 2, 150 00 Praha 5. tel: +420 257 222 034, fax: +420 257 222 036, email: mail.cz@sobi.com. www.sobi.com. **DATUM PŘÍPRAVY:** únor 2011.

* Srovnání s publikovanými daty.

** Visměňte si změny v informacích o léčivém přípravku.

*** Úhrada pro inovativní přípravek stanovena na 12 měsíců.

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

Přesně zacílená inhibice VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) prokazatelně prodloužuje přežití nemocných u řady nádorových onemocnění.

Avastin v 1. linii léčby metastatického karcinomu prsu

Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech. Jejich síť je popsána na www.onconet.cz

Od 1. 3. 2010 je Avastin hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný plicní karcinom a karcinom ledviny (podmínky úhrady jsou uvedeny na www.sukl.cz)

AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku
- Základní informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křeček nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. **Těhotenství. Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku

nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheosofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infúzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky - gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky - astenie, průjem, dysfonie, nausea a jinak nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** - Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může

být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávána během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1 x 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1 x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 24. 3. 2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny - přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition



Annual Meeting '11

Praha, 10. září 2011, Top Hotel Praha Congress Centre

OZNÁMENÍ

o konání první oficiální konference Best of ASCO v České republice

American Society of Clinical Oncology (ASCO)
Česká onkologická společnost ČLS JEP

Oficiální jazyk: čeština, angličtina

V letošním roce se uskuteční první oficiální Best of ASCO® Czech Republic, na kterém budou prezentovány nejvýznamnější práce z oblasti diagnostiky a léčby nádorových onemocnění a podpůrné péče, které vybere skupina předních odborníků ASCO z přednášek 2011 ASCO Annual Meeting®. Organizační výbor Best of ASCO International® Czech Republic následně z doporučených příspěvků sestaví finální program konference tak, aby zároveň reflektoval potřeby členů České onkologické společnosti ČLS JEP. Předpokládáme, že prezentované práce budou pokrývat nejenom široké spektrum solidních tumorů, ale i vybrané hematologické malignity. Všechny prezentované materiály budou účastníkům dostupné v českém jazyce.

V případě, že bude akce zisková, případný výtěžek půjde na podporu dalšího rozvoje časopisu Klinická onkologie.

Organizační zabezpečení konference:

Meritis, s.r.o.	Milena Notová
Obrovského 644	e-mail: notova@meritis.cz, GSM: +420 736 484 159
141 00 Praha 4	Tel.: +420 272 774 064, Fax: +420 272 767 597

Mediálním partnerem konference Best of ASCO® Czech Republic je nakladatelství časopisu Klinická onkologie



Organizační výbor Best of ASCO® Czech Republic

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. (předseda organizačního výboru), MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. (vědecký sekretář), prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. David Feltl, Ph.D., doc. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Více informací o Best of ASCO® získáte na internetových stránkách
<http://boa2011.asco.org>



VOTRIENT:

Významně oddaluje progresi pokročilého karcinomu ledviny¹

VOTRIENT je nový, účinný a selektivní tyrozinkinázový inhibitor pro léčbu první linie pacientů s pokročilým karcinomem ledvin^{1,2}

 Významné zlepšení v PFS ve srovnání s placebem u:

- Dříve neléčených pacientů: 11,1 měsíce vs. 2,8 měsíce¹
- Pacientů předléčených cytokiny: 7,4 měsíce vs. 4,2 měsíce¹
- Celkové populace ve studii: 9,2 měsíce vs. 4,2 měsíce¹

Dobrá tolerance

- Většina nežádoucích příhod stupně 1/2¹
- Stomatitida/mukozitida, syndrom ruka-noha stupně 3/4 < 1 %¹

 Zachovává kvalitu života¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Voltrient 200 nebo 400 mg potahované tablety.
SOLOŽENÍ: Pazoopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Voltrient je určen k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny (renal cell carcinoma, RCC) a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilé onemocnění.
DÁVKOVÁNÍ: Doporučená dávka pazoopanibu je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti.
Dávka pazoopanibu by neměla překročit 800 mg. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:**
U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Podávání pazoopanibu pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí má být prováděno s opatrností a za pečlivého monitorování. U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí jsou k dispozici pouze nedostatečné údaje viz SPC. U pacientů se středně těžkou poruchou jaterních funkcí je doporučená snížená dávka 200 mg pazoopanibu jednou denně viz SPC. Pazoopanib je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Podávání osobám mladším 18 let se nedoporučuje. U použití pazoopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. KONTRAINDIKACE: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Při užívání pazoopanibu byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). Bezpečnost a farmakokinetika pazoopanibu nebyla ztížena u pacientů s preexistující poruchou jaterních funkcí plně stanovená. V klinických studiích s pazoopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **INTERAKCE:** Vzhledem k možnému riziku zvýšení expozice pazoopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. Je třeba zvážit nasazení alternativních souběžně podávaných léčivých přípravků, takových, kteří mají nulový nebo

minimální potenciál inhibovat CYP3A4, P-gp nebo BCRP. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžnému podávání induktorů CYP3A4. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem je nutné nepřítelapřetrhovat dšus. TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ: Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířecích prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro človenka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se oěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly transzlární ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace a píštěl, prodloužení QT intervalu a plícní, gastrointestinální a cerebrální krvácení. Uvedené NO hlášený u méně než 1 % léčných pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí pravděpodobně souvisejí s léčbou pazopanibem zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plícní krvácení/hemoptýzy, abnormální jaterní funkce, střevní perforaci nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly: průjem, změna barvy vylí, hyperreflexie, nauzea, únavo, anorexie, zvracení, dyspnoe, zvýšení hladiny ALT a AST a bolesti hlavy. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, nadváha horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-planární erytrodysestazie, hypoglycemie kšpy, erytém, pruritus, depigmentace kšpy, suchá kšpy, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipózy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT.

FARMAKOLOGICKÉ

VLASTNOSTI: Inhibitor proteinkinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **ŽDĚTEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 14. 6. 2010. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a není dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 1. 2011.

GlaxoSmithKline s.r.o.,
Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Tel: 222 001 111, fax 222 001 444,
e-mail: ask.czmail@ask.com, www.ask.cz, www.GSKOncology.com

Citace:

1. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial, *J Clin Oncol* 28, 1061-1068
2. Sonpavde G, et al. Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2008) 17 (2): 253-261

GOP01050710



Votrient®
pazopanib
Stojí za to žít

Selén a rakovina: od prevencie k liečbe

Selenium and Cancer: from Prevention to Treatment

Brozmanová J.

Laboratórium molekulárnej genetiky, Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Selén (Se) je esenciálny výživový doplnok pre živočíchy, vrátane človeka, u ktorého sa predpokladá, že znižuje riziko vzniku rakoviny. Hoci podstata tohto javu nie je zatiaľ objasnená, boli navrhnuté viaceré mechanizmy jeho protirakovinného účinku. Tie zahŕňajú ochranu pred oxidačným stresom, stimuláciu opravy DNA a indukciu apoptózy v predrakovinových štádiách. Napriek negatívnym výsledkom poslednej epidemiologickej štúdie „SELECT“, väčšina predchádzajúcich štúdií demonštrovala selénom sprostredkované zníženie výskytu rakovinových ochorení. Navyše poznatky z posledného obdobia naznačujú, že Se má potenciál byť využitý okrem prevencie aj v liečbe rakoviny. Bolo pozorované, že Se buď samotný, alebo v kombinácii s inými liekmi alebo žiarením zvyšuje účinnosť protirakovinnej liečby. V boji s rakovinovými bunkami pôsobí Se skôr ako prooxidant než ako antioxidant, indukujúc apoptózu prostredníctvom oxidačného stresu. Preto sú anorganické formy Se, ktoré majú vysoký redox potenciál, sľubnou alternatívou pre ich perspektívne využitie v nádorovej terapii.

Kľúčové slová

selén – prevencia rakoviny – selenoproteíny – liečba rakoviny – oxidačný stres

Summary

Selenium (Se) is an essential dietary component for all animals, including human beings, that is regarded as a protective agent against cancer. Although the mode of its anticancer action is not yet fully understood, several mechanisms, such as antioxidant protection through selenoenzymes, stimulation of DNA repair, and apoptosis in tumor prestages have all been proposed. Despite the unsupported results of the last “SELECT” trial, the cancer-preventing activity of Se has been demonstrated in a majority of epidemiological studies. Moreover, recent studies suggest that Se has a potential to be used not only in cancer prevention but also in cancer treatment, where in combination with other anticancer drugs or radiation it may increase the efficacy of cancer therapy. In combating cancer cells, Se acts as a prooxidant rather than an antioxidant, inducing apoptosis through the generation of oxidative stress. Thus, inorganic Se compounds, having high redox potency, represent a promising option in cancer therapy.

Key words

selenium – cancer prevention – selenoproteins – cancer treatment – oxidative stress

Práca bola podporená VEGA grantovou agentúrou Slovenskej republiky (číslo grantu 2/6082/26).

This study was supported by the VEGA grant agency of the Slovak Republic (No. 2/6082/26).

Autorka deklaruje, že v súvislosti s predmetom studie nemá žiadne komerčné zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, 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.



Ing. Jela Brozmanová, DrSc.

Laboratórium molekulárnej genetiky
Ústav experimentálnej onkológie SAV
Vlárska 7

833 91 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: jela.brozmanova@savba.sk

Obdrženo/Submitted: 20. 10. 2010

Přijato/Accepted: 15. 12. 2010

Úvod

Selén (Se) je esenciálny výživový doplnok dôležitý pre ľudské zdravie. Hoci je významný pre udržanie viacerých životných funkcií v organizme, veľký záujem vedeckej, ako aj laickej verejnosti vzbudzuje hlavne preto, že disponuje aj takými aktivitami, u ktorých sa predpokladá, nielenže môžu znížiť riziko vzniku rakoviny, ale môžu sa podieľať aj na procesoch špecificky inhibujúcich rast nádorových buniek a pozitívne modulovať liečbu onkologických pacientov.

Okrem protinádorových účinkov môžu nízke dietetické hladiny Se pozitívne vplyvať aj na mnohé iné funkcie v organizme, hlavne redukciami zápalových procesov, srdcových ochorení, krv-

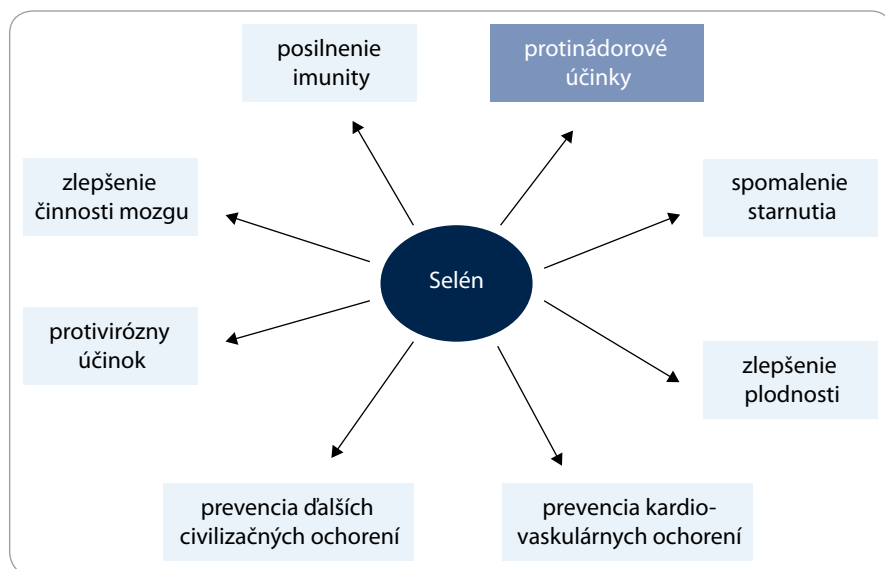
ného tlaku a mnohých ďalších civilizačných ochorení [1]. Predpokladané účinky Se na ľudské zdravie sú schematicky znázornené na obr. 1. Zdravotné efekty vyšších dávok Se sú však menej zrejmé. Výsledky z posledných pozorovaní, robených v USA, naznačujú, že v dôsledku užívania vysokých dávok môže u Se-presýtenej populácie hroziť riziko vzniku cukrovky [2,3]. Cieľom tohto článku je však poukázať na tie aktivity Se, ktoré súvisia s rakovinou.

Se bol objavený v r. 1818 švédskym chemikom Berzeliusom, ktorý ho pomenoval podľa gréckej bohyne mesiaca *Selene*. V prvej polovici 20. storočia bol Se pre jeho toxicitu považovaný za nežiaduci element. Jeho toxicita bola pr-

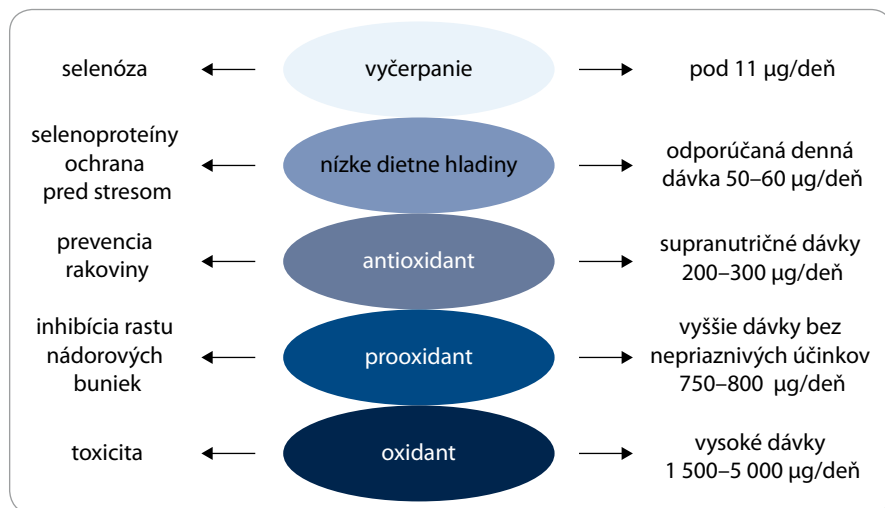
výkrát potvrdená v r. 1933 u dobytky, ktorý konzumoval rastliny rodov *Astragalus*, *Xylorrhiza*, *Oenopsis* a *Stanleya* v západnej oblasti USA. Tieto rastliny sú schopné akumulovať veľké kvantum Se z pôdy, a preto sú označované ako Se akumulátorové alebo indikátorové rastliny [4]. V druhej polovici 20. storočia sa názory na Se zmenili. Se začal byť považovaný za významný výživový komponent. Bolo to najmä na základe zistenia, že pri veľmi nízkych koncentráciách je Se výživový doplnok a zabraňuje vzniku nekrózy pečene u potkanov [5]. Že Se môže byť tiež antikarcinogénny, bolo zverejnené o 10 rokov neskoršie na základe nepriamej korelácie medzi nádorovou mortalitou a obsahom Se v krmive dobytky v USA [6]. Následne sa Se a jeho antikarcinogénny efekt stali stredobodom rozsiahlych vedeckých výskumov na *in vitro* modeloch tkanivových kultúr, pokusoch na zvieratách, epidemiologických, preklinických a v poslednej dobe aj klinických štúdiách. Z výsledkov veľmi rozvetveného výskumu, zameraného na objasnenie úlohy Se v prevencii a liečbe rakoviny, možno predbežne zhrnúť, že za určitých okolností, pri splnení vhodných podmienok, by mohla Se suplementácia predstavovať potenciálne benefity pre zdravých jedincov, ako aj pre pacientov s nádorovým ochorením.

Efekt selénu je závislý od jeho koncentrácie

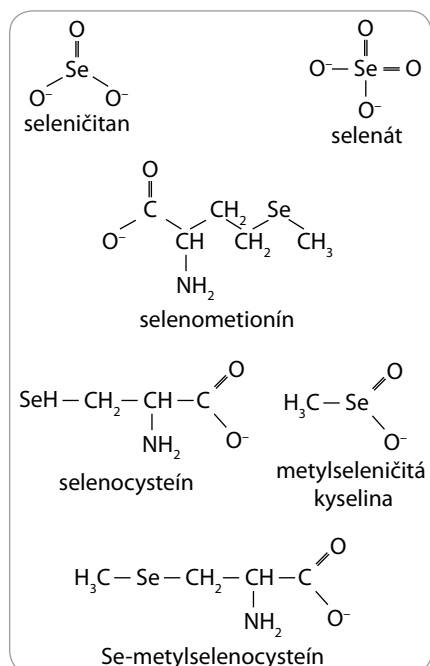
Doterajšie výskumy ukázali, že biologické efekty Se sú striktné závislé od jeho koncentrácie. Veľmi nízke hladiny Se pod prahovú hodnotu 11 µg/deň môžu vyvolať vážne zdravotné problémy označované ako selenóza, ktorá sa však vyskytuje veľmi zriedkavo v ľudskej populácii. Denná dávka, ktorá by mala zaistiť optimálny ochranný efekt, sa udáva v rozmedzí 50–60 µg/deň. Pri stredne vysokých koncentráciách, v rozmedzí 200–300 µg/deň, vykazuje Se antioxidantné a rakovinu inhibujúce aktivity. Pri vyšších dávkach – 700–800 µg/deň – sa Se postupne prejavuje ako prooxidant a následne ako silný oxidant inhibujúci bunkový rast. Veľmi vysoké dávky – 1 500–5 000 µg/deň – indukujú poškodenie DNA a bunkovú smrť (obr. 2).



Obr. 1. Účinky selénu na ľudské zdravie.



Obr. 2. Predpokladané aktivity selénu v závislosti od dávky.



Obr. 3. Selenové zlúčeniny používané pre dietetické, experimentálne a klinické štúdie.

Formy selénu

Biologické aktivity Se sú však okrem dávky závislé aj od jeho chemickej formy. V prírode je Se dostupný v dvoch hlavných formách, a to anorganickej a organickej. Medzi anorganické formy patrí seleničitan (SeO_3^{2-}) a selenát (SeO_4^{2-}). Hlavnými organickými formami sú selenoaminokyseliny, selenocysteín (SeCys) a selenometionín (SeMet), ako aj metylovaná selenoaminokyselina Se-metylselenocysteín (MSeCys). Okrem spomínaných foriem Se sa v experimentálnej praxi, hlavne pre *in vitro* štúdie, využíva stabilný monometylovaný selénový produkt – metylseleničitá kyselina (MSA) (obr. 3).

Človek prijíma Se hlavne v jeho organickej podobe vo forme rastlinnej a živočíšnej potravy, do ktorej sa Se dostáva z pôdy. Keďže sú veľké rozdiely v obsahu Se v pôde v jednotlivých častiach sveta, pre doplnenie jeho deficitu ponúka farmaceutický trh širokú škálu rôznych preparátov. Tieto obsahujú hlavne dve formy Se. Hlavnou dietetickou formou vo väčšine jednoduchých preparátov obsahujúcich Se je SeMet, ktorý sa získava prevažne z anorganického seleničitanu sodného (SeL) rastom kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae* na pôdach obsahujúcich túto formu Se. Získaný produkt, tzv. selenizované kvasinky, obsahuje prevažne SeMet. Vo viaczložkových komerčných doplnkoch stravy sa Se vyskytuje hlavne vo forme SeL (tab. 1).

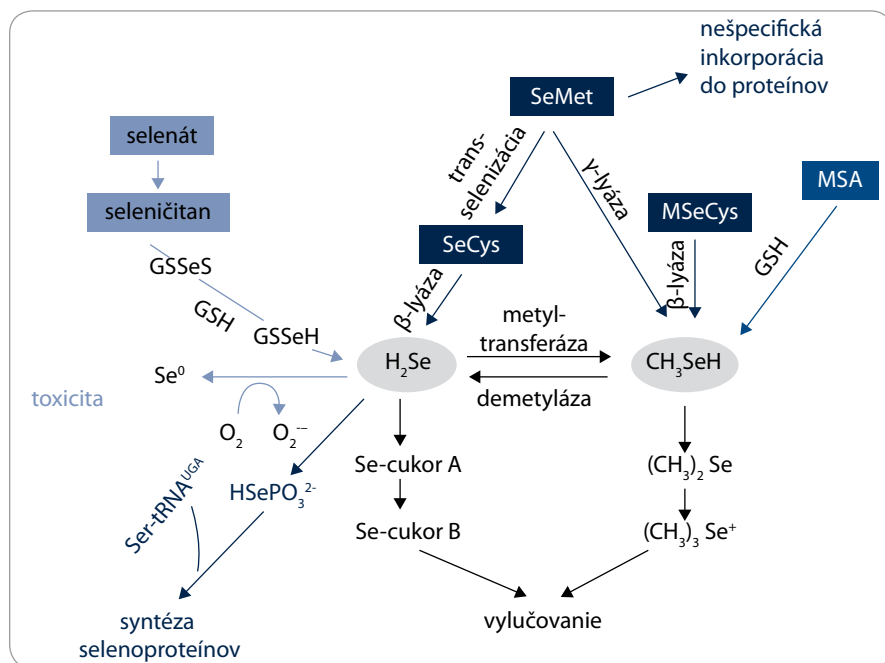
Metabolizmus selénových foriem
Väčšina poznatkov o metabolizme Se u človeka je odvodená zo štúdií robených na potkanoch a myšiach. Zjednodušená schéma metabolických dráh Se je znázornená na obr. 4. SeMet môže byť nešpecificky inkorporovaný do proteínov, takých

ako albumín a hemoglobín, na miesto metionínu. Alternatívne môže byť trans-selenovaný na SeCys. SeCys buď z tohto zdroja, alebo priamo z prijatej potravy a diéty, je potom konvertovaný na selenovodík (H_2Se) β -lyázou. H_2Se má centrálnu úlohu v metabolizme Se látok a je využívaný na tvorbu selenoproteínov. H_2Se je konvertovaný na selenofosfát (HSePO_3^{2-}) selenofosfát syntetázou a následnými krokmi prostredníctvom Ser-tRNA vzniká tRNA viažuca SeCys, z ktorej je SeCys insertovaný v mieste špecifického UGA kodónu v selenoproteínovej mRNA. SeMet sa môže podrobiť ďalšej reakcii katalyzovanej γ -lyázou a vytvoriť metylselenol (CH_3SeH). CH_3SeH je tiež produkovaný β -lyázou z rastlinných zdrojov obsahujúcich MSeCys. V závislosti od aktivity demetylázy môže byť aj CH_3SeH konvertovaný na H_2Se , a preto CH_3SeH a jeho prekursor môžu byť ďalším zdrojom syntézy selenoproteínov. Využitie anorganických foriem (selenátu a seleničitanu) pre syntézu selenoproteínov vyžaduje ich redukciu na centrálny metabolit H_2Se . V prítomnosti glutatiónu (GSH) je seleničitan redukovaný na H_2Se . Oxidácia nadbytku H_2Se vedie k produkcii superoxidu a iných reaktívnych foriem kyslíka (ROS), čo je spojené s toxicitou. Vylučovanie Se je buď z H_2Se prostredníctvom metylovaných selenocukrov (cukor A a cukor B) močom, alebo ďalšou

Tab. 1. Distribúcia selénových zlúčenín v biologických a komerčných preparátoch.

Biologický materiál	Percentá distribúcie					
	selenát	seleničitan	SeMet	SeCys	MSeCys	Iné
rôzne ryby	15–36					
rôzne druhy zeleniny	1–50					
strukoviny			51–70	19–39	10–13	
kukurica			61–64	15–36		20–24
ryža	1–3	5–13	68–81	6–10		19–31
sójové boby			> 80			
pšeničné zrno	12–19		56–83	4–12	1–4	4–26
cesnak obohatený Se	2,5	8	1–6	1–13	47–87	4–36
cibuľa obohatená Se			1–4	7–38	42–55	21–35
brokolica obohatená Se			5	11	63	3
pór obohatený Se	12–25				35–80	1–3
selenizované kvasinky			> 80			
komerčné preparáty	0,6	98,7	0,7			

Údaje sú prevzaté od [73] a [74].



Obr. 4. Schematická ilustrácia metabolických dráh selénu.

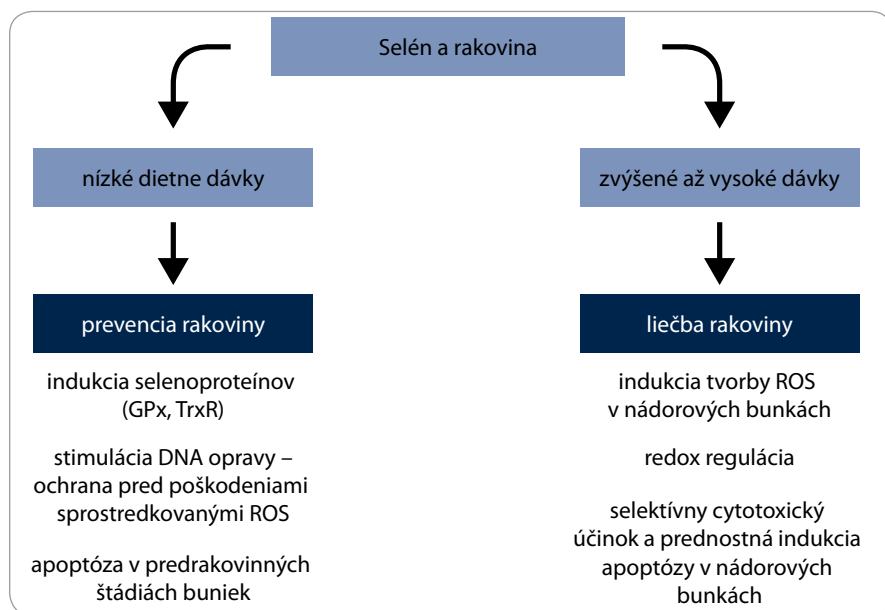
metyláciou CH_3SeH vznikne dimetyl selenid $((\text{CH}_3)_2\text{Se})$, ktorý sa vylučuje dychom, a trimetylselenóniový ión $((\text{CH}_3)_3\text{Se}^+)$ je vylučovaný močom.

Od prevencie k inhibícii rastu tumorových buniek – selénový paradox v rakovine

V poslednom desaťročí sa nahromadilo veľa poznatkov, ktoré ukazujú, že Se má

potenciál byť využitý nielen v prevencii, ale aj v liečbe rakoviny. Se moduluje bunkový rast v závislosti od jeho koncentrácie. Nízke koncentrácie Se sú potrebné pre prežívanie a rast buniek, ale vysoké koncentrácie účinne inhibujú ich rast.

Z preventívneho hľadiska je Se najznámejší ako antioxidant a táto jeho aktivita je sprostredkovaná selenopro-



Obr. 5. Selén a rakovina. Prebraté z práce [45].

teínmi, ako sú napr. glutatión peroxidázy a tioredoxín reduktázy a iné. Takéto aktivity chránia normálne bunky pred následkami oxidačného stresu, ktorého zvýšená hladina môže vyvolať rôzne patologické konsekvencie, vrátane indukcie rakoviny. Avšak v nádorových bunkách sa situácia paradoxne mení a Se, ktorý je v normálnych bunkách antioxidant, sa stáva v nádorovej bunke prooxidantom a môže zvýšiť hladinu oxidačného stresu. Predpokladá sa, že nádorové bunky majú vyššie hladiny ROS a ďalšie zvýšenie oxidačných radikálov sprostredkované Se by sa mohlo podieľať na procesoch spojených s preferenčnou inhibíciou rastu rezistentných preneoplastických a neoplastických buniek. Schematické znázornenie procesov, ktoré by sa mohli podieľať na prevencii a inhibícii rakoviny v závislosti od dávky, je na obr. 5.

Selén a prevencia rakoviny

Epidemiologické štúdie

Prvá správa o pozitívnom účinku Se na zníženie rizika vzniku rakovinných ochorení u dobytky sa objavila už pred 40 rokmi [6]. Výsledky neskorších epidemiologických štúdií boli niekedy kontroverzné, väčšina z nich však potvrdzovala nepriamu koreláciu medzi dietnym príjmom Se a rizikom vzniku rakoviny u ľudí. Skoršie štúdie ukázali geografickú koreláciu medzi nízkym Se statusom a vysokým výskytom určitých typov rakoviny [7,8]. Bola zistená nepriama významná korelácia medzi príjmom Se a úmrtiami na rakovinu čriev, prostaty, prsníkov, vaječníkov, pľúc a krvi a slabá korelácia pre rakovinu kože, pankreasu a močového mechúra. Takéto výsledky boli publikované vo viac ako 100 experimentálnych štúdiách používajúc rôzne formy a dávky Se [9]. Aj keď nie všetky výsledky ukazovali pozitívnu koreláciu medzi výskytom rakoviny a Se statusom, boli stimulom pre testovanie chemopreventívnych aktivít Se v ľudských klinických pokusoch. Získali sa viaceré výsledky, ktoré naznačovali, že dostatočný príjem Se u človeka je efektívny v znižovaní rizika k určitým typom rakoviny [10].

Jedna takáto klinická štúdia bola robená v Číne na súbore 130 000 ľudí v oblasti vysokého výskytu hepatocelulár-

neho karcinómu (HCC), pri ktorej bol použitý Se vo forme SeL. Jedna skupina užívala SeL (15 mg/kg), druhá kontrolná neobohatenú soľ. Po 6 rokoch sa výskyt HCC znížil o 35 % v skupine konzumujúcej Se v porovnaní s kontrolnou [11]. V ďalšej štúdii sa sledoval efekt nízkej koncentrácie Se v krvnom sére na výskyt rôznych foriem rakoviny. Bola potvrdená nepriama korelácia medzi nízkou hladinou Se v sére a vysokým úmrtním rakoviny žalúdka a pažeráka [12]. Za najpozoruhodnejšiu klinickú štúdiu sa považuje štúdia uskutočnená v USA [13]. Jej cieľom bolo testovať hypotézu, či by dietárne doplnenie Se mohlo redukovat výskyt rakoviny kože. 1312 jedincov, ktorí v predošlom období prekonali rakovinu kože, buď prijímali orálne 200 µg Se denne vo forme selenizovaných kvasiniek, alebo boli v kontrolnej skupine bez Se. Orálne prijímaný Se neovplyvnil riziko návratu rakoviny kože. Avšak takáto Se kúra za obdobie 4,5 roka významne redukovala primárny výskyt rakoviny pľúc (46 %), čriev (58 %) a prostaty (64 %). Na základe jasného benefitu Se suplementácie v redukování výskytu rakoviny prostaty boli v ďalšom období uskutočňované klinické testovania na potvrdenie tejto skutočnosti. Najznámejšia z nedávnej minulosti je klinická štúdia označená ako „SELECT“ (Selenium-Vitamin E Cancer Trial), zahájená v r. 2001 na súbore 35 535 jedincov, vo veku 50 rokov a viac, z USA, Kanady a Puerta Rica rozdelených do 4 skupín (Se, Se + vitamín E, vitamín E, placebo) s plánovaným dátumom ukončenia v r. 2013. Se a vitamín E boli podávané orálne v množstve 200 µg L-Se-Met/deň a 400 IU vitamínu E/deň [14].

Štúdia však bola predčasne ukončená po piatich rokoch z dôvodu, že Se a vitamín E buď jednotlivo, alebo v kombináciách pri použitých formách a koncentráciách neznížoval riziko vzniku rakoviny prostaty u zdravých jedincov [15]. Aj keď tieto posledné výsledky oslabujú všeobecne prijímaný názor, že dostatočný prísun Se znižuje riziko rakoviny prostaty u mužov, sú výzvou pre hlbšiu analýzu procesov spojených s objasnením Se-prostredkovej prevencie rakoviny. Udáva sa, že jedným z dôvodov negatívnych výsledkov SELECT štúdie by mohla byť použitá forma Se. Čistý SeMet v porovnaní so selenizovanými kvasinkami, použitými v predchádzajúcich testoch, má podľa niektorých zistení nižší antikarcinogénny potenciál ako iné formy Se [16]. Ďalším dôvodom by mohli byť rozdielna genetická výbava a Se status testovaných jedincov. V tejto súvislosti bola predložená hypotéza, že iba Se-deficitní, no inak zdraví jedinci, môžu využiť pozitívny vplyv Se suplementácie pre zníženie rizika vzniku rakoviny. Na druhej strane u zdravých jedincov s nadbytkom Se môže dodatočná suplementácia týmto prvkom dokonca zvýšiť riziko vzniku rakoviny. Z tohto dôvodu sa javí naliehavá potreba personalizovať individuálne riziká spojené so Se suplementáciou s ohľadom na Se status u testovaných jedincov [17].

Úloha selenoproteínov v prevencii

Predpokladá sa, že preventívne aktivity nízkych dietnych hladín Se sú sprotredkované selenoproteínmi. Se je inkorporovaný do selenoproteínov vo forme SeCys. U ľudí bolo identifikovaných

25 selenoproteínov, z ktorých len niektoré boli doteraz funkčne charakterizované. Vzájomný vzťah medzi selenoproteínmi a rizikom rakoviny je odvodený od skutočností, že niektoré selenoproteíny, ako sú enzýmy glutatión-peroxidázovej rodiny a selenoproteín P (SeLP), poskytujú antioxidačnú ochranu pred škodlivými účinkami ROS. Mutagénny oxidačný stres je významným faktorom vedúcim k iniciácii rakoviny. Tvorba ROS radikálov, takých ako sú superoxid (O_2^-), singletový kyslík (1O_2), hydroxylový radikál (OH), ako aj peroxid vodíka (H_2O_2) indukuje stály oxidačný stres, ktorý prispieva k expresii maligného fenotypu rakovinových buniek genetickými zmenami v onkogénoch a tumor supresorových génoch [18]. Ďalšia skupina selenoproteínov s potenciálnou funkciou v prevencii rakoviny sú tioredoxín reduktázy, ktoré okrem priamej redukcie hydroxyperoxidov prejavujú antioxidačnú aktivitu prostredníctvom regenerácie nízkomolekulárnych antioxidantov. Nedávne zistenia však naznačujú, že pre účinnú syntézu niektorých selenoproteínov sa vyžaduje vyšší ako dietny príjem Se [19]. Jeden z takýchto selenoproteínov je SeLP, ktorého funkciou je transport Se z pečene do jednotlivých tkanív. Ďalším je selenoproteín 15 (Sep15), ktorého alelická strata sa zdá byť zahrnutá v progresii rakoviny prsníka. Selenoproteíny s predpokladanými funkciami v prevencii rakoviny sú uvedené v tab. 2.

Iné mechanizmy

Viacere štúdie naznačovali, že Se prejavuje preventívne účinky v skorých štádiách procesu karcinogenézy prostred-

Tab. 2. Selenoproteíny zahrnuté v prevencii rakoviny.

Selenoproteín	Gén	Expresia	Funkcia
glutatión peroxidáza 1	GPX1	všadeprítomný v cytosole a mitochondriách	antioxidant, redukcia oxidačného stresu
glutatión peroxidáza 2	GPX 2	žalúdočno črevný trakt	antioxidant, redukcia oxidačného stresu
selenoproteín P	SEPP1	všadeprítomný, prednostne v pečeni	antioxidant a prenášač Se z pečene do periférnych tkaní
tioredoxín reduktáza 1	TXNRD1	všadeprítomný	katalyzuje redukciu tioredoxínu, ktorý je zahrnutý v rôznych redox systémoch
selenoproteín 15	SEP15	prostata, štítna žľaza, pečeň, mozog, obličky	je zahrnutý v kvalite kontroly zbaľovania proteínov

níctvom apoptózy predrakovinných buniek. Se suplementácia inhibovala proces karcinogenézy aj vo fáze promócie a progresie [20]. Ďalej bolo demonštrované, že terčom Se sú transkripčné faktory a niektoré enzýmy. Se zvyšuje aktivitu p53 a indukuje opravný proces DNA [21]. Okrem toho interferuje s transkripčnými faktormi dôležitými pre proliferáciu a rast, ako sú NF- κ B a AP-1 [22]. Predpokladá sa tiež, že Se môže pôsobiť protektívne v počiatočných fázach karcinogenézy znížením tvorby reaktívnych foriem karcinogénov [23]. Komplexný obraz mechanizmov Se-sprostredkovanej prevencie rakoviny bol testovaný genetickou analýzou ľudských subjektov po Se suplementácii. Uskutočnené boli dve ľudské štúdie, ktoré ukázali, že Se ovplyvňuje expresiu veľkého počtu génov, medzi ktorými sú ribozomálne proteíny, transkripčné faktory a detoxifikačné enzýmy II. fázy [24,25].

Selén a liečba rakoviny

Doterajšie poznatky naznačujú, že Se má perspektívu uplatniť sa aj v terapii nádorových ochorení. Viaceré výsledky demonštrujú inhibíciu bunkového rastu s preferenciou pre nádorové verzus normálne bunky. Analýza profilu génovej expresie v niektorých nádorových bunkách ukázala, že rast nádorových buniek inhibovaný Se je spojený s moduláciou bunkového cyklu, apoptózy a signalizácie [26].

Hlavnými mechanizmami uplatňujúcimi sa v Se-sprostredkovanej rastovej inhibícii sa javia byť redox efekty. Chemiluminescentnými testami *in vitro* bolo demonštrované, že toxicita redox aktívnych Se zlúčenín, medzi ktoré patrí hlavne SeL, je sprostredkovaná katalytickou povahou selenovodíkového aniónu (RSe^-) a následnou tvorbou O_2^- a oxidačného stresu v prítomnosti redukovaného GSH (obr. 6) [27]. Na druhej strane dve selenoaminokyseliny – SeMet a MeSeCys – nemôžu priamo formovať metylselenidový anión (CH_3Se^-) prostredníctvom redukcie GSH. Pre ich konverziu na CH_3Se^- anión bunky musia disponovať dostatočnými hladinami metabolických enzýmov, a to γ -lyázou v prípade SeMet a β -lyázou v prípade MeSeCys. Ďalšia Se forma, MSA, využívaná hlavne pre experimentálne *in vitro* štúdie sa radí medzi redox aktívne Se formy, pretože prostredníctvom redukcie GSH môže priamo vytvárať CH_3Se^- .

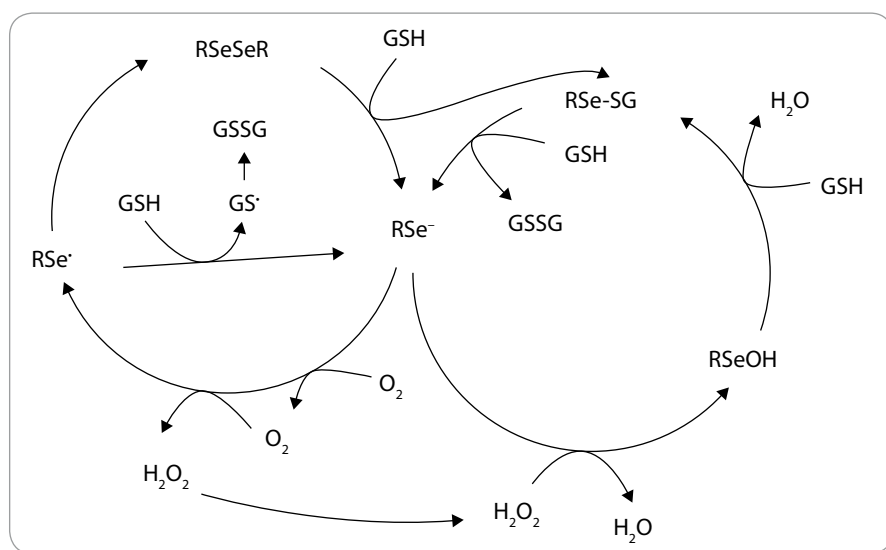
Najčastejšími Se formami, u ktorých tumor-inhibujúci potenciál bol testovaný na modeli bunkových kultúr v preklinických a klinických štúdiách sú SeMet, MSA a SeL. SeMet sa javí byť menej vhodný pre klinické použitie z dôvodu potreby jeho metabolickej aktivity β -lyázy vzniká monometylovaný Se metabolit. Okrem toho z dôvodov nešpecifickej inkorporácie SeMet na miesto metionínu môže byť obsah Se v jednot-

livých tkanivách oveľa vyšší po podaní SeMet v porovnaní s inými formami Se. Väčšie šance pre použitie v nádorovej terapii má SeL. Vyplýva to hlavne z jeho prooxidačnej povahy a z nízkeho hromadenia v jednotlivých tkanivách.

Vo viacerých štúdiách bolo pozorované, že rakovinné bunky produkujú vyššie hladiny ROS než normálne bunky [28–31]. V normálnych bunkách je fyziologická hladina oxidačného stresu zodpovedná za reguláciu dôležitých bunkových funkcií, ako sú vnútrobunková signalizácia, transkripčná aktivácia, rozmnožovanie a prežívanie. Predpokladá sa, že zvýšená hladina ROS v nádorových bunkách by mohla byť zodpovedná za anomálnu signalizáciu a expresiu génov potrebných pre preferenčnú indukciu apoptózy [32]. Ďalšie zvýšenie hladiny oxidačného stresu nad prahové hodnoty chemopreventívnymi látkami by mohlo byť mechanizmom, ktorým tieto látky selektívne pôsobia na rakovinné bunky [33,34]. V poslednej dobe sa vynorilo mnoho dôkazov získaných prevažne na *in vitro* experimentálnych modeloch, ktoré ukazujú, že aj redox aktívne Se látky, medzi ktorými je najviac zastúpený SeL, by mohli mať chemoterapeutický potenciál, a to indukovať apoptózu rakovinných buniek s minimálnym efektom na normálne bunky. Predpokladá sa, že tento potenciál Se látok je spojený s ich prooxidačným charakterom [35,36], no presný mechanizmus, ktorým by Se látky selektívne stimulovali apoptotickú mašineriu rakovinných buniek, je zatiaľ málo známy. Nedávne zistenia na molekulárnej úrovni naznačujú, že kľúčovým faktorom špecifickej toxicity SeL je vstup Se do buniek. Tento je závislý na hladine extracelulárnych tiolov, ktorá je kontrolovaná transportnými proteínmi, ktorých expresia je pravdepodobne zvýšená v jednotlivých líniiach rakovinných buniek [37]. Ďalšie výsledky ukazujú, že SeL prostredníctvom redox-závislej aktivácie iniciuje konformačné zmeny proapoptotického proteínu BAX, a tým stimuluje apoptózu rakovinných buniek [38].

Štúdie na bunkových líniiach

Najviac *in vitro* štúdií bolo orientovaných na bunkové línie ľudských rakovin-



Obr. 6. Redox cyklovanie a tvorba ROS. Prebraté z práce [27].

ných buniek prostaty. SeL bol schopný indukovať na dávke závislú inhibíciu rastu a apoptózu ľudských LNCaP, PC-3 a DU145 línii rakovinových buniek prostaty [39,40]. *In vivo* efekt bol potvrdený na xenografickom myšom modeli s LAPC-4 tumormi. SeL inhiboval androgen-dependentný rast LAPC-4 tumorov v samčích myšiach a táto inhibícia korešpondovala s výrazným znížením sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) [41]. PSA je ukazovateľ používaný v klinike pre určenie diagnózy rakoviny prostaty, ako aj pre monitorovanie účinnosti terapie. Okrem toho vznik rakoviny prostaty a jej progresia do hormonálne odolného štádia sú závislé aj od exprese androgenového receptora (AR). SeL inhiboval tiež expresiu a aktivitu AR v LAPC-4 a LNCaP líniiach, hlavne prostredníctvom redox mechanizmu [42,43].

Niektoré štúdie ukazujú, že prooxidantná povaha SeL sa môže uplatniť tiež v selektívnom hynutí sarkomatoidných malígnych mesoteliómových buniek. Malígny mesotelióm je tumor, ktorý vzniká z mesoteliálnych buniek po azbestovej expozícii. Tumor je agresívny a mimoriadne rezistentný k chemoterapii. Pozoruhodné bolo zistenie, že mesoteliómové bunky majú neobvykle vysokú hladinu tioredoxín reduktázy (Trx1). SeL v koncentráciách, ktoré by potenciálne mohli byť aplikované pacientom, nielenže inhiboval rast sarkomatoidných mesoteliómových buniek prostredníctvom oxidačného stresu, ale aj znižoval významne vysokú hladinu Trx1 [44]. Trx1 aktivita v rakovinových bunkách sa javí byť zahrnutá v procese karcinogenézy a mohla by sa uplatniť ako vhodný terapeutický marker [45]. Efekt SeL na reguláciu hladiny Trx1 bol demonštrovaný tiež na líniiach odvodených z ľudských pľúcnych tumorov [46]. SeL bol cez tvorbu ROS selektívne cytotoxický aj na rôzne ľudské gliomové nádory [47]. V nedávnej *ex vivo* štúdii s 39 pacientmi boli primárne myeloidné leukemické bunky (AML) exponované buď k bežným cytotoxickým látkam, alebo ku klinicky vhodnej koncentrácii SeL. Expozícia k SeL spôsobila najnižšie prežívanie primárnych tumorových buniek v súbore všetkých testova-

ných látok. Výsledky naznačili, že SeL má potenciál pre liečbu foriem AML s mnohopočetnou rezistenciou [48]. Selektívna toxicita SeL bola tiež pozorovaná aj na líniiach rakovinových buniek hrubého čreva [38].

Modulácia účinnosti chemoterapie a rádioterapie Se látkami

Zlúčeniny Se by mohli byť prospešné v liečbe onkologických ochorení tým, že zvyšujú účinnosť bežných chemostatík. Takéto efekty boli pozorované *in vitro* s tumorovými bunkovými líniami hrubého čreva, pľúc, prostaty a prsníka. Prídavok Se vo forme kyseliny seleničitej zvyšoval terapeutické efekty taxolu a doxorubicínu nad úroveň účinnosti samotných látok [49]. Podobné výsledky boli publikované pre kombinovaný účinok SeL a kaptopotecínu na líniiach rakovinových buniek hrdla [50]. V ďalšej štúdii bolo zistené, že chemoterapeutické efekty doxorubicínu, etopoxidu, 4-hydroxyperoxycyklofosfamidu, metafalanu a 1- β -D arabinofuranozylcytozínu boli až 2,5krát zvýšené, keď sa kombinovali s minimálne toxickou koncentráciou MSA na líniiach ľudských B-lymfómových buniek. Táto koncentrácia MSA znižovala aktivitu nukleárneho faktora NF- κ B, čo naznačuje, že NF- κ B by mohol byť zahrnutý v mechanizme, ktorým MSA moduluje aktivitu cytotoxických látok [51]. Nedostatočná citlivosť k 5-fluorouracilu (5-FU) určitých línii rakovinových buniek hrubého čreva bola zvýšená kombináciou s kyselinou seleničitou. Výsledky naznačujú perspektívnu stratégiu pre prekonanie rezistencie k 5-FU u určitých typov rakoviny hrubého čreva [52].

Se látky môžu tiež modulovať terapeutické efekty ionizujúceho žiarenia (IR) v tumorových líniiach a tkanivách. SeL scitlivoval línie ľudských rakovinových buniek prostaty ku klinicky odpovedajúcim dávkam IR [53]. Ďalej bolo ukázané, že SeMet selektívne zvyšoval citlivosť k IR v líniiach rakovinových pľúcnych buniek, zatiaľ čo bola bez efektu na línie normálnych pľúcnych buniek [54].

Predbežné klinické výsledky

Aj keď sú klinické štúdie zatiaľ menej početné, z dosiaľ uverejnených údajov možno povedať, že Se samotný, alebo

v kombinácii s inými liekmi môže u onkologických pacientov zlepšiť klinické výsledky a zmierniť nepriaznivé efekty chemoterapie, rádioterapie alebo chirurgickej liečby [55,56]. Užívanie Se v množstve 200 μ g denne zvyšovalo normálnu hladinu imunitných funkcií u pacientov s karcinómom hlavy a hrdla [57]. Orálny príjem Se (200 μ g/deň vo forme tablietiek) za obdobie 50 dní zlepšoval klinický priebeh a všeobecnú kondíciu u pacientov s malignitami žalúdočného traktu [58]. V iných klinických testoch užívanie Se vo forme selenizovaných kvasiniek v množstve 200 μ g/deň za obdobie 2–3 mesiacov znižovalo negatívne dôsledky chemoterapie, ako je strata vlasov, bolesť brucha, slabosť a strata apetítu u žien s rakovinou vaječníkov [59]. Suplementácia s vysokými dávkami SeL stimulovala apoptózu v lymfatických bunkách pacientov s non-Hodgkin lymfómami [60]. Pacienti, ktorí popri chemoterapii užívali Se (0,2 mg/kg/deň) za obdobie 7 dní prejavovali nielen významné zvýšenie percenta apoptotických lymfómových buniek, ale tiež redukciu krčných a podpazušných lymfadenopatií, zníženie veľkosti sleziny a infiltrácie kostnej drene. SeL mal tiež pozitívny efekt na sekundárne vznikajúce lymfedémy vyvolané radiačnou terapiou samotnou, alebo ožiaraním po chirurgickom zákroku [61]. Na druhej strane žiadne benefity nízkych Se dávok (20 μ g/deň vo forme tabliet) neboli pozorované v priebehu chemoterapie a radiačnej terapie u pacientov s rakovinou prsníka [62]. Pravdepodobne sa Se pri takejto nízkej koncentrácii chová skôr ako antioxidant než prooxidant, a preto redukuje hladinu ROS v tumorových tkanivách, a tým negatívne vplyva na hynutie buniek [63]. Predpokladá sa, že účinnosť antitumorových terapií závisí na ROS produkcii a ich zníženie pod prahovú hodnotu antioxidantmi môže favorizovať rast nádorových buniek.

Okrem toho sa v posledných rokoch objavili klinické štúdie, na základe ktorých sa konštatuje, že veľmi vysoké dávky Se môžu spôsobiť zníženie mortality u kriticky chorých pacientov trpiacich systematickými zápalovými procesmi, alebo silnými sepsami [64,65]. Aj keď výsledky týchto štúdií nie sú vždy

jednoznačné, ukazujú, že čím vyššia je Se suplementácia, tým lepší je klinický výsledok. Se dávky pre kriticky chorých pacientov sa pohybovali v rozmedzí od 2 000 do 4 000 µg prvý deň s postupným znižovaním dávky v priebehu ďalších 9–14 dní.

Toxicita

Se je toxický pri vysokých koncentráciách. Tento fakt treba mať na zreteli pri dietetickom, ako aj farmakologickom užívaní Se látok. Vysoký príjem Se môže pôsobiť toxicky v jednotlivých tkanivách a orgánoch a negatívne ovplyvňovať integritu DNA [66]. Avšak Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC) uzavrela, že nie sú dôvody zaradiť Se medzi ľudské karcinogény [67]. Aj keď mechanizmy zodpovedné za škodlivé účinky veľkých dávok Se nie sú celkom objasnené, bolo demonštrované, že je v nich zahrnuté poškodenie DNA [68–69] a indukcia oxidačného stresu [70]. Z dôvodu perspektívneho použitia Se v klinickej praxi sú však nevyhnutné ďalšie štúdie pre bližšie objasnenie mechanizmov jeho toxicity.

Záver

Doterajšie výsledky experimentálneho výskumu naznačujú, že Se sa v boji s rakovinným ochorením chová ako dvojsečná zbraň [71]. Na jednej strane zabraňuje vzniku ochorenia prostredníctvom rôznych protirakovinných aktivít, na druhej strane selektívne zabíja nádorové bunky cez mechanizmy, ktoré pravdepodobne využívajú zvýšenú tvorbu ROS, indukciu poškodenia DNA a aktiváciu apoptózy. Preventívna úloha Se bola potvrdená vo väčšine epidemiologických štúdií, hoci negatívne výsledky poslednej SELECT štúdie vniesli určité pochybnosti. Vyvolali však rozsiahlu polemiku, ktorá ukázala, že chemická forma Se, genetická výbava a Se status testovaných jedincov sú faktormi, ktoré môžu významne ovplyvňovať konečný výsledok. V súvislosti s prevenciou rakoviny prostaty bola vyslovená hypotéza [17], že Se suplementácia je prospešná hlavne u Se-deficitných jedincov. Na druhej strane by u Se-presýtených jedincov ďalšie podávanie Se mohlo zvýšiť riziko vzniku rakoviny. Preto sa požia-

davka predpovedať personalizované riziko preventívnych dávok Se javí mimoriadne naliehavá.

Schopnosť Se selektívne inhibovať rast nádorových buniek bola pôvodne objavená v *in vitro* štúdiách, v ktorých bolo demonštrované, že nádorové bunkové línie sú oveľa citlivejšie k Se než línie normálnych buniek. Tieto výsledky naznačili, že by Se mohol byť perspektívne využitý v antirakovinnej terapii. Neskoršie klinické výsledky sa javia byť sľubné, pretože postupne potvrdzujú niektoré benefity adjuvantnej Se terapie, a to modulácia terapeutickú účinnosti antirakovinných liečiv a žiarenia, ako aj zlepšenie celkového klinického výsledku onkologických pacientov. V súčasnosti sú však poznatky a úvahy o použití Se v klinickej praxi v teoretickej rovine. Hoci prevažujú názory o možnom priaznivom účinku Se v prevencii a liečbe rakoviny, existujúce údaje nie sú natoľko presvedčivé, aby sa Se mohol používať v blízkej budúcnosti v praxi ako efektívna látka v chemoprevencii rakoviny [72].

Podakovanie

Autorka ďakuje Mgr. Miroslavovi Chovancovi, PhD., vedúcemu laboratória molekulárnej genetiky Ústavu experimentálnej onkológie SAV, za podnetné návrhy a odborné rady pri písaní tohto článku.

Literatúra

1. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356(9225): 233–241.
2. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147(4): 217–223.
3. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S et al. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Environ Health Perspect* 2009; 117(9): 1409–1413.
4. Oldfield JE. The two faces of selenium. *J Nutr* 1987; 117(12): 2002–2008.
5. Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957; 79(12): 3292–3293.
6. Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J* 1969; 100(14): 682.
7. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies III: statistical associations with dietary selenium intakes. *Bioinorg Chem* 1977; 7(1): 23–31.
8. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies IV: associations with dietary intakes and blood levels of certain trace elements, notably Se-antagonists. *Bioinorg Chem* 1977; 7(1): 35–56.

9. Combs GF Jr, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther* 1998; 79(3): 179–192.
10. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr* 2004; 91(1): 11–28.
11. Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56(1): 117–124.
12. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL et al. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(1): 80–85.
13. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276(24): 1957–1963.
14. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM et al. SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: rationale and design. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3(3): 145–151.
15. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301(1): 39–51.
16. Rayman MP, Combs GF Jr, Waters DJ. Selenium and vitamin E supplementation for cancer prevention. *JAMA* 2009; 301(18): 1876.
17. Platz EA, Lippman SM. Selenium, genetic variation, and prostate cancer risk: epidemiology reflects back on selenium and vitamin E cancer prevention trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3569–3572.
18. Valko M, Leibfriz D, Moncol J et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 44–84.
19. Rayman MP. Selenoproteins and human health: insights from epidemiological data. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(11): 1533–1540.
20. Björkhem-Bergman L, Torndal UB, Eken S et al. Selenium prevents tumor development in a rat model for chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2005; 26(1): 125–131.
21. Seo YR, Kelley MR, Smith ML. Selenomethionine regulation of p53 by a ref1-dependent redox mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(22): 14548–14553.
22. Gopee NV, Johnson VJ, Sharma RP. Sodium selenite-induced apoptosis in murine B-lymphoma cells is associated with inhibition of protein kinase C-delta, nuclear factor kappaB, and inhibitor of apoptosis protein. *Toxicol Sci* 2004; 78(2): 204–214.
23. el-Bayoumy K, Chae YH, Upadhyaya P et al. Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced tumors and DNA adduct formation in the mammary glands of female Sprague-Dawley rats by the synthetic organoselenium compound, 1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate. *Cancer Res* 1992; 52(9): 2402–2407.
24. Pagmantidis V, Méplan C, van Schothorst EM et al. Supplementation of healthy volunteers with nutritionally relevant amounts of selenium increases the expression of lymphocyte protein biosynthesis genes. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(1): 181–189.
25. Ravn-Haren G, Krath BN, Overvad K et al. Effect of long-term selenium yeast intervention on activity and gene expression of antioxidant and xenobiotic metabolising enzymes in healthy elderly volunteers from the Danish Prevention of Cancer by Intervention by Selenium (PRECISE) pilot study. *Br J Nutr* 2008; 99(6): 1190–1198.
26. Narayanan BA. Chemopreventive agents alters global gene expression pattern: predicting their mode of action and targets. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6(8): 711–727.
27. Spallholz JE, Palace VP, Reid TW. Methionine and selenomethionine but not Se-methylselenocysteine generate methylselenol and superoxide in an *in vitro* chemiluminescent assay: implications for the nutritional

- carcinostatic activity of selenoamino acids. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(3): 547–554.
28. Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res* 1991; 51(3): 794–798.
29. Kong Q, Beel JA, Lillehei KO. A threshold concept for cancer therapy. *Med Hypotheses* 2000; 55(1): 29–35.
30. Trachootham D, Zhou Y, Zhang H et al. Selective killing of oncogenically transformed cells through a ROS-mediated mechanism by beta-phenylethyl isothiocyanate. *Cancer Cell* 2006; 10(3): 241–252.
31. Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8(7): 579–591.
32. Pan JS, Hong MZ, Ren JL. Reactive oxygen species: a double-edged sword in oncogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(14): 1702–1707.
33. Hail N Jr, Cortes M, Drake EN et al. Cancer chemoprevention: a radical perspective. *Free Radic Biol Med* 2008; 45(2): 97–110.
34. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA et al. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(8): 1343–1374.
35. Drake EN. Cancer chemoprevention: selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Med Hypotheses* 2006; 67(2): 318–322.
36. Lipinski B. Rationale for the treatment of cancer with sodium selenite. *Med Hypotheses* 2005; 64(4): 806–810.
37. Olm E, Fernandes AP, Hebert C et al. Extracellular thiol-assisted selenium uptake dependent on the x(c)-cystine transporter explains the cancer-specific cytotoxicity of selenite. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(27): 11400–11405.
38. Huang F, Nie C, Yang Y et al. Selenite induces redox-dependent Bax activation and apoptosis in colorectal cancer cells. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(8): 1186–1196.
39. Menter DG, Sabichi AL, Lippman SM. Selenium effects on prostate cell growth. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(11): 1171–1182.
40. Ghosh J. Rapid induction of apoptosis in prostate cancer cells by selenium: reversal by metabolites of arachidonate 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315(3): 624–635.
41. Bhattacharyya RS, Husbeck B, Feldman D et al. Selenite treatment inhibits LAPC-4 tumor growth and prostate-specific antigen secretion in a xenograft model of human prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 935–940.
42. Husbeck B, Bhattacharyya RS, Feldman D et al. Inhibition of androgen receptor signaling by selenite and methylseleninic acid in prostate cancer cells: two distinct mechanisms of action. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(8): 2078–2085.
43. Husbeck B, Nonn L, Peehl DM et al. Tumor-selective killing by selenite in patient-matched pairs of normal and malignant prostate cells. *Prostate* 2006; 66(2): 218–225.
44. Nilsson G, Sun X, Nyström C et al. Selenite induces apoptosis in sarcomatoid malignant mesothelioma cells through oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(6): 874–885.
45. Selenius M, Rundlöf AK, Olm E et al. Selenium and the selenoprotein thioredoxin reductase in the prevention, treatment and diagnostics of cancer. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12(7): 867–880.
46. Selenius M, Fernandes AP, Brodin O et al. Treatment of lung cancer cells with cytotoxic levels of sodium selenite: effects on the thioredoxin system. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(11): 2092–2099.
47. Kim EH, Sohn S, Kwon HJ et al. Sodium selenite induces superoxide-mediated mitochondrial damage and subsequent autophagic cell death in malignant glioma cells. *Cancer Res* 2007; 67(13): 6314–6324.
48. Olm E, Jönsson-Videsäter K, Ribera-Cortada I et al. Selenite is a potent cytotoxic agent for human primary AML cells. *Cancer Lett* 2009; 282(1): 116–123.
49. Vadgama JV, Wu Y, Shen D et al. Effect of selenium in combination with Adriamycin or Taxol on several different cancer cells. *Anticancer Res* 2000; 20(3A): 1391–1414.
50. Rudolf E, Radocha J, Cervinka M et al. Combined effect of sodium selenite and camptothecin on cervical carcinoma cells. *Neoplasma* 2004; 51(2): 127–135.
51. Jülicher S, Goenaga-Infante H, Lister TA et al. Chemosensitization of B-cell lymphomas by methylseleninic acid involves nuclear factor-kappaB inhibition and the rapid generation of other selenium species. *Cancer Res* 2007; 67(22): 10984–10992.
52. Thant AA, Wu Y, Lee J et al. Role of caspases in 5-FU and selenium-induced growth inhibition of colorectal cancer cells. *Anticancer Res* 2008; 28(6A): 3579–3592.
53. Husbeck B, Peehl DM, Knox SJ. Redox modulation of human prostate carcinoma cells by selenite increases radiation-induced cell killing. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(1): 50–57.
54. Shin SH, Yoon MJ, Kim M et al. Enhanced lung cancer cell killing by the combination of selenium and ionizing radiation. *Oncol Rep* 2007; 17(1): 209–216.
55. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005037.
56. Mücke O, Schomburg L, Buentzel J et al. Selenium in oncology: from chemistry to clinics. *Molecules* 2009; 14(10): 3975–3988.
57. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Glickman R et al. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res* 2000; 73(2): 97–111.
58. Federico A, Iodice P, Federico P et al. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(4): 293–297.
59. Sieja K, Talerzyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2): 320–327.
60. Asfour IA, El-Tehewi MM, Ahmed MH et al. High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Trace Elem Res* 2008; 127(3): 200–210.
61. Mücke O, Bruns F, Mücke R et al. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1): 40–49.
62. Greenlee H, Gammon MD, Abrahamson PE et al. Prevalence and predictors of antioxidant supplement use during breast cancer treatment: the Long Island Breast Cancer Study Project. *Cancer* 2009; 115(14): 3271–3282.
63. Tabassum A, Bristow RG, Venkateswaran V. Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: a good thing? *Cancer Treat Rev* 2010; 36(3): 230–234.
64. Manzanares W, Hardy G. Selenium supplementation in the critically ill: posology and pharmacokinetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(3): 273–280.
65. Vincent JL, Forceville X. Critically elucidating the role of selenium. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21(2): 148–154.
66. Letavayova L, Vlckova V, Brozmanova J. Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology* 2006; 227(1–2): 1–14.
67. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987; 7: 1–440.
68. Biswas S, Talukder G, Sharma A. Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes. *Toxicol In Vitro* 2000; 14(5): 405–408.
69. Letavayova L, Vlasakova D, Spallholz JE et al. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 2008; 638(1–2): 1–10.
70. Wycherly BJ, Moak MA, Christensen MJ. High dietary intake of sodium selenite induces oxidative DNA damage in rat liver. *Nutr Cancer* 2004; 48(1): 78–83.
71. Brozmanova J, Manikova D, Vlckova V et al. Selenium: a double-edged sword for defense and offense in cancer. *Arch Toxicol* 2010; 84(12): 919–938.
72. Novotny L, Rauko P, Kombian SB et al. Selenium as a chemoprotective anti-cancer agent: reality or wishful thinking? *Neoplasma* 2010; 57(5): 383–391.
73. Whanger PD. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(3): 223–232.
75. Polatajko A, Banaś B, Encinar JR et al. Investigation of the recovery of selenomethionine from selenized yeast by two-dimensional LC-ICP MS. *Anal Bioanal Chem* 2005; 381(4): 844–849.

High-dose interferon alfa v léčbě pacientů s maligním melanomem, sledování prediktivních a prognostických biomarkerů

High-dose Interferon Alpha in Treatment of Patients with Malignant Melanoma, Monitoring of Predictive and Prognostic Biomarkers

Vaňásková J., Grim J., Kopecký J., Kubala E., Filip S.

Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Incidence maligního melanomu stoupá o 2–5 % ročně, což přesahuje nárůst výskytu všech ostatních nádorů. Za doporučený standard adjuvantní léčby se stále považuje imunoterapie vysokodávkovaným interferonem (HDI) v klasickém Kirkwoodově schématu dle studie ECOG 1684. Základním předpokladem smysluplné adjuvantní imunoterapie je radikální chirurgické odstranění primárního nádoru, vyšetření sentinelové uzliny, event. exenterace spádových uzlin a zahájení HDI do 60 dnů od chirurgického výkonu. Předmětem současného výzkumu je definování populace pacientů, kteří by z HDI jednoznačně profitovali – na základě rutinně použitelných biomarkerů. **Cíl:** V následujícím přehledovém článku autoři předkládají přehled jednotlivých studií s vysokodávkovaným interferonem. Dále je věnována pozornost managementu nežádoucích účinků a sledování biomarkerů na základě vlastních prvních zkušeností. **Závěr:** Maligní melanom je velmi imunogenní nádor. Imunoterapie HDI je doposud jedinou terapeutickou modalitou pro adjuvantní léčbu, která prokázala prodloužení doby bez znovuobjevení se choroby (relaps-free survival, RFS) a krátkodobě i celkového přežití (overall survival, OS). Výsledky studií jsou přesto nekonzistentní, konkrétní biomarkery terapeutické odpovědi prozatím nebyly definovány.

Klíčová slova

maligní melanom – imunoterapie – high-dose interferon – prognostické a prediktivní faktory – sérový VEGF

Summary

Backgrounds: The incidence of malignant melanoma is increasing by about 2–5% per year, exceeding an incidence of all other tumors. Adjuvant immunotherapy with high-dose interferon (HDI) as per the ECOG 1684 trial Kirkwood's schema is still recommended as a standard. HDI should be started within 60 days after a surgical procedure. Meaningful adjuvant immunotherapy is based on radical surgical excision, an investigation of the sentinel node and regional lymph node dissection, if indicated. Current research aims to utilize routinely usable biomarkers in order to define patients who would explicitly profit from HDI. **Design:** The authors present a review of HDI trials, focusing on the management of adverse effects of HDI and on biomarkers. This review also discusses the initial own experiences at the Oncology Centre in Hradec Králové. **Conclusion:** Malignant melanoma is a very immunogenic tumour. Immunotherapy with HDI is considered to be the only therapeutic modality so far that has been proven to prolong relapse-free survival and overall survival (in short-time criterion) in adjuvant setting. However, the results of these trials are inconsistent and particular biomarkers of therapeutic response have not been defined yet.

Key words

malignant melanoma – immunotherapy – high-dose interferon – prognostic and predictive factors – serum VEGF

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. Jarmila Vaňásková
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: Jaja.vanaskova@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 11. 2010

Přijato/Accepted: 8. 1. 2011

Úvod

Maligní melanom je onemocnění kůže vznikající maligní transformací kožních melanocytů. Jeho incidence stoupá o 2–5 % ročně, což přesahuje nárůst výskytu všech ostatních nádorů. Je geograficky odlišná, v České republice se pohybuje okolo 10/100 000 [1]. Klinicky a histologicky rozlišujeme několik typů maligního melanomu – povrchově se šířící, nodulární, lentigo maligna a akrolentiginózní formu. V nádorovém ložisku se často nachází mimo jiné denzní lymfocytární infiltrát.

Chirurgické odstranění primárního ložiska v časném stadiu má zásadní kurativní postavení. Prognosticky má význam zhodnocení vertikálního růstu dle Breslowa, určení ulcerace primárního nádoru a stagingové vyšetření sentinelové uzliny (SN), což prokázaly i velké multicentrické studie [2,3].

Jako rizikové definujeme melanomy s tloušťkou > 2 mm, úrovní invaze > III (invaze na rozhraní str. papilare a str. reticulare a hlouběji), s přítomností in-tranzitních metastáz (regionální metastázy v kůži lokalizované od 2 cm od primárního ložiska do první drénující uzliny) v čase diagnózy primárního ložiska, s klinicky zjevnými metastázami do uzlin, s rekurencí do uzlin nebo s postiženými uzlinami a neznámým primárním ložiskem. Dle AJCC tvoří cílovou skupinu adjuvantní terapie pacienti stadia IIb, IIc a III (tj. pT3 1,5–4 mmN0M0, pT4 více než 4 mm nebo satelitní metastázy do 2 cm od primárního ložiska, N0M0, event. N1-2, tj. regionální metastázy do 3 cm nebo větší než 3 cm, M0).

Imunoterapie v adjuvantní léčbě maligního melanomu

Maligní melanom je nejvíce imunogenním lidským nádorem. Pozorované sponátní regrese inspirovaly k imunoterapii.

V roce 1995 Food and Drug Administration Company (FDA) schválila interferon alfa2b jako první agens pro adjuvantní léčbu maligního melanomu. Jeho účinnost byla hodnocena mj. čtyřmi velkými multicentrickými randomizovanými European Cooperative Oncology Group (ECOG) a Intergroup studiemi (E1684, E1690, E1694, E2696) – viz tab. 1, kterých se od roku 1980 zúčastnilo

více než 2 000 pacientů. Ve všech prokázal interferon alfa2b ve vysokodávkovaném podání snížení rizika rekurence tohoto onemocnění (z 38 % na 24 %), prodloužení RFS a ve dvou studiích bylo prokázáno prodloužení OS [4–6]. Přestože souhrnná analýza toto nepotvrdila, krátkodobé prodloužení OS – v horizontu dvou let – je pro pacienty s vysokým rizikem rekurence významné měřítko. Studie s HDI byly provedeny i pro paliativní a neoadjuvantní léčbu (tab. 2 a 3).

Pacienti ve stadiu IIb–III mají 50–90 % riziko relapsu onemocnění a riziko úmrtí do pěti let v souvislosti s maligním melanomem přesahuje 40 %, v závislosti na počtu postižených uzlin, na rozsahu jejich postižení a na ulceraci primárního ložiska. To je důvod, proč u těchto pacientů máme největší zájem o efektivní adjuvantní léčbu.

V USA je HDI široce užívaná léčebná modalita, Evropa je konzervativnější, větší studie provedla pouze Asociace dermato-onkologů v Německu, v Itálii Melanoma Intergroup a Hellenic Oncology Group v Řecku [7].

Charakteristika interferonu

Interferony jsou přirozeně se vyskytující cytokiny s antiproliferačním a protivirovým působením. Jsou to důležité regulátory imunitního systému. Jsou tvořeny nezralými dendritickými buňkami (rovněž přispívají k jejich vyžívání), makrofágy, B-lymfocyty, hepatocyty a buňkami napadenými virem [8].

Nitrobuněčnou obranu a kontrolu zajišťuje interferonový systém zahrnující tři základní složky: interferon alfa, beta a gama. Interferony se vážou na buněčný receptor, který se skládá z několika podjednotek. Podjednotka uložená vně buněčné membrány zodpovídá za specifickou vazbu s cytokinem, podjednotky uložené v cytoplazmě pak za spojení s intracelulárními signalizačními molekulami (nekovalentní asociace s intracelulárními proteinkinázami nejčastěji JAK-STAT signální dráhy). Po oligomerizaci receptorových podjednotek dochází k iniciaci kaskády fosforylačních dějů, na jejímž konci je stimulace transkripce genů, a tudíž např. zablokování buněčného cyklu, indukce apoptózy,

up-regulace exprese MHC (Major Histocompatibility Complex) molekul, tumor specifických antigenů, adhezních molekul, STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) nebo antiangiogenních působků [9]. Cytokinová síť je vzájemně zastupitelná a působí v kaskádě autokrinně, parakrinně i endokrinně [8].

Interferon alfa je kódován 14 geny na krátkém raménku 9. chromozomu. Jedná se o glykoprotein složený ze 189 aminokyselin. Potlačuje replikaci virů, působí antiproliferačně a pyrogenně. Má imunoregulační vlastnosti – zvyšuje tvorbu protilátek, aktivuje NK buňky [10], efektivně působí na dendritické buňky a upravuje defekty v signalizaci T buňkám. Stimuluje cytotoxické efektorové funkce krevních mononukleárních, zvyšuje expresi TAP (transport proteins associated with antigen processing) a aktivitu proteazomů [11]. V jejich přítomnosti dochází k up-regulaci zejména CD38 ovlivňující funkci dendritických buněk [12].

Studie s HDI (tab. 1–3)

ECOG E1684 byla první randomizovaná studie porovnávající HDI s pouhou observací. Probíhala v letech 1984–1990 a bylo do ní zařazeno 287 pacientů, kterým bylo podáváno 20 milionů mezinárodních jednotek (International Units – MIU) na m²/d i. v. 5 dní v týdnu po dobu 4 týdnů indukční fáze a následně 10 MIU/m²/d 3krát v týdnu po dobu 48–52 týdnů udržovací fáze. Pacienti v rameni s HDI měli signifikantně lepší RFS – 1,72 roku ve srovnání s observačním ramenem (0,92 roku). Medián OS byl 3,82 roku versus 2,78 roku [5].

Randomizovaná studie Intergroup 1690 porovnávala HDI, low dose interferon (LDI) a observaci. V letech 1991–1995 se jí zúčastnilo 642 pacientů a v roce 2000 byla zhodnocena s mediánem sledování 4,3 roku. Rameno s HDI prokázalo statisticky signifikantní benefit v RFS [hazard ratio (HR) = 1,28; p = 0,025]. Oproti tomu LDI neprokázalo benefit v RFS ve srovnání s observací. Stran OS neprokázalo v této studii ani HDI ani LDI prodloužení. Nicméně retrospektivní analýzy hovoří o výsledků o disproporcii vzniklé přechodem nemocných

Tab. 1. Přehled studií zabývajících se HDI v adjuvantní léčbě.

Studie	Schéma, dávkování	Pacienti	Výsledky, komentáře
ECOG 1684 [5,33,35]	rameno A: indukční léčba interferon alfa2b 20 MIU/m ² i. v. 5 dní v týdnu po 4 týdny, následně 10 MIU/m ² s. c. po 48 týdnů; rameno B: sledování	35, st. IIa/b 252, st. III	prodloužení RFS v rameni s HDI z 0,98 roku na 1,72 let a OS z 2,78 roku na 3,82 let
NCCTG 83-7052 [20,35]	rameno A: interferon alfa 2a 20 MIU/m ² i. m./d 12 týdnů; rameno B: sledování	102, st. IIa/b 160, st. III	prodloužení RFS v rameni s HDI u pacientů s postiženými uzlinami
ECOG 1690 [13]	rameno A: viz indukční 1684; rameno B: interferon alfa 2b 3 MIU/m ² s. c. 3 dny v týdnu po 2 roky; rameno C: sledování	642	prodloužení RFS v rameni s HDI; efekt je dávkově dependentní
ECOG 1694 [14,22]	rameno A: viz indukční 1684; rameno B: GMK vakcína	880	prodloužení RFS i OS v rameni HDI, předčasně ukončeno pro inferiorní rameno B
ECOG 2696 [14,15,33]	rameno A: HDI + GMK vakcína konkomitantně; rameno B: HDI + GMK vakcína sekvenčně; rameno C: pouze GMK vakcína	107, st. IIB, III, IV	rameno C výrazně inferiorní; kombinace HDI a GMK vakcíny prokázala snížení rizika relapsu – HR pro rameno A vs C = 1,75; HR pro rameno C vs B = 1,96
Bedane [25]	observační studie, dávkování viz 1684	225	cíl – určit příčiny přerušení léčby a způsob, jak se jim dá předcházet
Ayeung [26]	management neurobehaviorálních n. ú. HDI dávkování 1684	dosud neuzavřeno	nežádoucí účinky: a) anxiózně depresivní – dop. escitalopram b) psychomotorické zpomalení – dop. metylfenidát
Bedikian [37]	rameno A: biochemoterapie CVD (cisplatina, vinblastin, dakarbazin) + INF alfa2b 5 MIU/m ² s. c. 3× týdně, IL-2 9 MIU/m ² /d i. v.; rameno B: HDI v dávkování 1684; rameno C: LDI alfa2b 10 MIU/m ² /3× týdně s. c.	137	biochemoterapie má pouze vyšší toxicitu, nikoliv větší účinnost, proto se v adjuvanci nedoporučuje
Gogas [24]	rameno A: 15 MIU/m ² 5 dní v týdnu i. v. bez udržovací léčby; rameno B: dávkové schéma dle ECOG 1684	364, 177 v rameni A, 176 v rameni B	rameno A RFS 24,1 měsíců, OS 64,4 měsíců, nižší toxicita; rameno B RFS 27,9 měsíců, OS 65,3 měsíců
ECOG 1697 [32]	rameno A: HDI v dávkování ECOG 1684; rameno B: 4 týdny HDI bez udržovací terapie; kategorizace pacientů T2bN0; T3a-bN0; T4a-bN0; T1-4N1a,2a,3	zahájena v roce 2004, plánuje zrandomizovat 3 000 pacientů	nejsou 4 týdny HDI dostačující? výsledky cca koncem roku 2010 v jednotlivých kategoriích
IMI ISRCTN75125874 [21]	rameno A: dávkově denní intenzifikovaný režim 20 MIU/m ² INF alfa 5 dní v týdnu v týdnech 1–4, 9–12, 17–20, 25–28 (4× za sebou); rameno B: HDI v dávkování ECOG 1684	169, st. III	bez rozdílu v projevech toxicity mezi oběma rameny, výsledky stran OS nejsou uzavřeny
Hellenic Oncology Group [24]	rameno A: indukční fáze 15 MIU/m ² INF alfa i. v. 5 dní v týdnu po 4 týdny, následně udržovací schéma 10 MIU/m ² INF s. c. 3× v týdnu; rameno B: pouze indukční fáze v dávkování jako v rameni A	st. IIb, IIc, III	závěry zhodnocení dostatečné efektivity indukčního podávání zatím nejsou k dispozici

Pozn.: Interferon alfa 2a a 2b se liší pouze karbohydrátovou komponentou a neexistují důkazy o tom, že by jeden z nich byl více imunogenní než druhý. Biochemoterapie či chemoterapie se v adjuvanci nedoporučují [4–16,33].

Tab. 2. Přehled studií zabývajících se HDI v paliativní léčbě.

Studie	Schéma, dávkování	Pacienti	Výsledky, komentáře
Bedikian [37]	rameno A: biochemoterapie CVD + INF alfa2b 5 MIU/m ² s. c. 3× týdně, IL-2 9 MIU/m ² /d i. v.; rameno B: HDI v dávkování 1 684 rameno C: LDI alfa2b 10 MIU/m ² /3× týdně s. c.	137, st. IV	biochemoterapie nemá vyšší účinnost než samotná chemo/ imunoterapie
Falkson [38]	rameno A: HDI viz 1684 rameno B: HDI viz 1684 + dakarbazin 1 500–1 800 mg/m ² à 28 dní	32, st. IV	zlepšení RR a OS v rameni B
ECOG 3602 [39]	rameno A: dakarbazin v monoterapii 1 500–1 800 mg/m ² à 28 dní; rameno B: dakarbazin + HDI; rameno C: dakarbazin + HDI + tamoxifen	st. IV	rameno A medián přežití 10 měsíců; rameno B 9,3 měsíce; rameno C 9,5 měsíce
Letzel [40]	1 MIU INF beta i. v. do progresu (2–22 týdnů)	6, st. IV (z toho 4 s choroideálním melanomem)	předpokládal se větší vliv na angiogenezi; podávání bez závažnějších n. ú, bez ovlivnění OS
ECOG 2696 [14,15,33]	rameno A: HDI + GMK vakcína konkomitantně; rameno B: HDI + GMK vakcína sekvenčně; rameno C: pouze GMK vakcína	107, st. IIB, III, IV	rameno C výrazně inferiorní; kombinace HDI a GMK vakcíny prokázala snížení rizika relapsu – HR pro rameno A vs C = 1,75; HR pro rameno C vs B = 1,96

z observačního ramene při rekurenci onemocnění do ramene s HDI [13].

Randomizovaná studie Intergroup 1694 porovnávala gangliosidovou (GMK) vakcínu a HDI. V letech 1996–1999 do ní bylo zařazeno 880 pacientů. Byla zhodnocena v roce 2000 a předčasně ukončena pro výrazně inferiorní výsledky v rameni s GMK vakcínou ve smyslu relapsu i mortality [14].

Randomizovaná studie fáze II ECOG 2696 porovnávala GMK vakcínu s konkomitantním nebo sekvenčním podáváním HDI s GMK vakcínou pro adjuvantní i paliativní léčbu. Zúčastnilo se jí 107 pacientů stadia IIB, III a IV. V rameni A byly podávány HDI a GMK vakcína konkomitantně, v rameni B sekvenčně a v rameni C pouze GMK vakcína. Kombinace GMK vakcíny a HDI prokázala snížení rizika relapsu v mediánu sledování 24 měsíců (HR = 1,75 pro rameno C versus A; HR = 1,96 pro rameno C versus B) [15].

Eggermont et al v metaanalýze publikované roku 2001 zpracovali data 6 000 pacientů a popisují prodloužení RFS napříč různými dávkováním interferonu alfa2b, bez signifikantního ovlivnění OS a nulový terapeutický efekt podávání vysokodávkovaného interferonu u melanomu stadia IV [16]. Další metaanalýza Eggermonta et al publikovaná v roce 2009 popisuje 7% benefit HDI na prodloužení DFS (disease free survival) a 3% na prodloužení OS, a to bez rozdílu, pokud jde o dávkové schéma či dobu trvání léčby [17]. Stejný kolektiv analyzoval i prognostické faktory v datech pacientů ze souboru studie EORTC 18 952 (125 pacientů) a Nordic IFN Trial (230 pacientů). Pozitivní prognostický význam autoprotilátek (měřené sérové koncentrace antikardiolipinových, anti-thyreoglobulinových a antinukleárních protilátek) se nepotvrdil [18], ačkoli jiné práce popisují zlepšení výsledků imunoterapie u pacientů vykazujících auto-

imunitní odpověď (vitiligo, autoprotilátky) (Gogas) [7,19,20].

Zajímavá studie IMI ISRCTN75125874 [21] zahájila zařazování pacientů v roce 2006. Je to randomizovaná studie s dávkově-denzním intenzifikovaným režimem: HDI v týdnech 1.–4., 9.–12., 17.–20. a 25.–28. v rameni A versus rameno B s dávkováním HDI dle studie E1684. Zúčastnilo se jí 169 pacientů stadia III. Při prvních projevech toxicity grade 3–4 snižovali dávku o 30 %, při druhém výskytu o 60 %. Při kompletní regeneraci dávku opět reeskalovali. V rameni A absolvovalo všechny cykly 62 % pacientů, zatímco pouze 40 % pacientů v rameni B dokončilo léčbu ve schématu indukční + udržovací. Dávkově-denzní intenzifikovaný režim trvající však celkově kratší dobu pacienti tolerovali lépe než režim s pouze čtyřtýdenním intravenózním podáváním, ale roční udržovací subkutánní léčbou. Vyvstává tedy otázka, zdali pro pacienty není tím

Tab. 3. Neoadjuvantní podávání HDI.

Studie	Schéma, dávkování	Pacienti	Výsledky, komentáře
Kirkwood [41]	4 týdny HDI dle klasického schématu	20, st. III	55 % dosáhlo klinické odpovědi, 15 % patologické, 50 % RFS > 2 roky

hůře snášeným dlouhodobé low-dose podávání a zdali by stejný terapeutický efekt neměl pouze intravenózní režim či zda jeho zopakování v určitém intervalu by nepřineslo další prodloužení RFS a OS. Výsledky stran RFS a OS ještě nejsou uzavřeny.

Některé studie popisují prodloužení RFS při HDI zejména u pacientů s postiženými uzlinami (NCCTG 83-7052), jiné vyzdvihují antiangiogenní působení HDI u pacientů st. IIb (ECOG 1694). Antiangiogenní působení má dostatečný terapeutický efekt v případě minimální reziduální choroby [20,22].

V současné době probíhají s adjuvantním vysokodávkovaným podáváním interferonu studie ECOG 1697, Hellenic Oncology Group [23], Gogas [23,24] s režimem HDI pouze s indukční intravenózní fází a studie zabývající se podpůrnou léčbou a nežádoucími účinky HDI – Bedane [25], Ayeung [26].

Management nežádoucích účinků HDI

Mezi nežádoucí účinky HDI patří chronická únava, myalgie, nauzea, zvracení, myelosuprese, jaterní dysfunkce ve smyslu elevace jaterních testů, neurologické a depresivní poruchy. Vzácně jsou popisovány také nekrózy kůže v místě aplikace [27].

V jednoleté observační multicentrické studii se kanadský tým lékařů Bedane et al [25] zaměřil na nežádoucí účinky HDI v dávkování jako ve studii ECOG 1684. Zařazeno bylo 225 pacientů. 64 % pacientů byli muži, medián věku byl 51,7 roku. Adjuvantní imunoterapie byla zahájena u všech pacientů do 56 dnů od radikálního chirurgického výkonu. 33 % pacientů přerušilo léčbu v indukční fázi, 25,8 % ve fázi udržovací, což dohromady představuje téměř 60 %. Ve studii ECOG 1684 to bylo 50 % pacientů, kteří přerušili léčbu pro nežádoucí účinky [5].

Denní příjem více než 1,5 l tekutin a kvalitní ošetrovatelská péče zvyšují pravděpodobnost dokončení terapie. K prevenci flu-like syndromu se doporučuje 1 000 mg paracetamolu před podáním interferonu, dále dle potřeby (max. 3 000 mg/d) 8 mg ondansetronu nebo 3 mg granisetronu k prevenci nauzey a zvracení. U pacientů s nadpro-

dukci žludečních šťáv nebo anamnézou žludečních vředů je doporučováno 20–40 mg omeprazolu denně. Obecně je doporučován příjem vitaminů a fyzická aktivita, při poklesu hemoglobinu vyšetření vazebné kapacity železa a jeho substituce.

V roce 2009 se neurobehaviorálním nežádoucím účinkům HDI a jejich managementu věnovala Ayeungova studie [26]. Tyto nežádoucí účinky dělí na anxiózně-depresivní symptomatiku a únavový syndrom s psychomotorickým zpomalením. V prvním případě je terapeuticky podáván escitalopram a v druhém metylfenidát. Snahou je definovat nejlepší strategii k předcházení neurobehaviorálním nežádoucím účinkům HDI. Zkoumání doposud nebylo uzavřeno.

V našem centru jsme podali HDI prozatím 11 pacientům s věkovým průměrem 58,5 roku (47–67 let), muži : ženy 10 : 1, v sedmi případech s nodulárním melanomem, dvakrát s přítomností ulcerace a v jednom případě dokonce s amelanotickým nodulárním ulcerovaným melanomem. Všem byla vyšetřena SN, v polovině případů byla pozitivní. HDI zahájili v průměru do 50 dní.

V premedikaci podáváme zejména v prvním týdnu HDI paracetamol a setrony, eventuálně omeprazol. Snažíme se vyhnout podání kortikoidů, klademe důraz na parenterální hydrataci (2 000 ml/d) a ošetrovatelskou péči.

Až na jednoho nemocného všichni dokončili intravenózní podávání interferonu bez nutnosti redukce dávky. U zmiňovaného pacienta jsme byli nuceni intravenózní podávání předčasně ukončit pro rozvoj neurologické symptomatiky charakteru parkinsonismu, kteréžto potíže však již dříve anamnesticky uváděl.

Z nežádoucích účinků se potýkáme s elevacemi jaterních enzymů, které prozatím nikdy nedosáhly pětinasobku, dále s mírnou neutropenií a chřipkovými příznaky zvládnutelnými běžnými antipyretiky. Dále nás zajímají dosahované plazmatické koncentrace interferonu a věnujeme se také ukazatelům angiogeneze jakožto možným prognostickým a prediktivním faktorům odpovědi na léčbu a jejího terapeutického benefitu. Výzkum není uzavřen.

Prognostické a prediktivní faktory

Melanom je velice zrádnou malignitou, v jakémkoli stadiu potenciálně letální. Má extrémně vysoký potenciál k tvorbě metastáz, a to i pozdních. Proto je pro nás důležité včas zachytit signál o rozběhnutí se progresi a metastazování. Negativní prognostické faktory jsou vysoká hodnota dle Breslowa, přítomnost ulcerace primárního ložiska, rekurentní onemocnění v čase zahájení adjuvantní léčby [3,7].

Nádorová transformace a progresi má svůj genetický podklad (sekvenční inaktivace tumor-supresorových genů, nebo naopak aktivace proto-onkogenů), který provází i změna v produkci růstových faktorů a cytokinů. Ty modulují mikroprostředí a umožňují nádoru růst [28].

Jedním z hlavních regulátorů angiogeneze je vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF). Zvýšená exprese VEGF působí na endotelie cév ve smyslu větší viability, mitogeneze, chemotaxe a permeability. Působí především prostřednictvím dvou tyrozinkinázových receptorů – VEGFR-1 (flt-1) a VEGFR-2 (flk-1/KDR) [29]. Změny v angiogenezi ve smyslu proangiogenního přepnutí a vývoje angiogenního fenotypu usnadňují progresi nádoru a tvorbu vzdálených metastáz, jelikož tumor je schopen se vyživit difúzí bez vlastní vaskulatury pouze do objemu 1–2 mm³.

Úroveň angiogeneze můžeme hodnotit měřením sérové koncentrace angiogenních proteinů nebo hodnocením denzity mikrovaskulatury a angiogenních receptorů v primárním ložisku či metastatických ložiscích. Několik studií prokázalo signifikantně zvýšené koncentrace VEGF, LDH (laktátdehydrogenáza), MMP (matrix metaloproteináza), některých interleukinů (IL-1, IL-6 a IL-8) [31] či zvýšenou expresi S100 proteinu u pacientů s maligním melanomem [14]. Zvýšené sérové koncentrace některých cytokinů, angiogenních a růstových faktorů by mohly sloužit jako efektivní biomarkery časně diagnostiky, prognózy, monitoringu průběhu onemocnění či odpovědi na léčbu (např. zvýšená koncentrace IL-6 je spojována se špatnou prognózou u pacientů s maligním melanomem st. IV a je

definována jako negativní prediktivní faktor OS) [30–33].

Kirkwood et al v roce 2007 analyzovali 29 sérových cytokinů, chemokinů, angiogenních a růstových faktorů u 179 pacientů s maligním melanomem podstoupivších HDI a porovnával je s koncentracemi v séru 378 zdravých jedinců. Cílem bylo mj. definovat, zda podání HDI mění sérové koncentrace těchto cytokinů. Z jejich rozborů lze vyzdvihnout, že koncentrace IL-1 alfa i beta, IL-6, IL-8, IL-12 a IL-13, GCSF (granulocyte colony stimulating factor), interferon alfa, TNF (tumor necrosis factor), TNF receptoru II, EGF (epidermal growth factor) a VEGF byly u pacientů s maligním melanomem významně vyšší než u zdravých jedinců a po terapii interferonem alfa2b poklesly. Interferon alfa inhibuje tumorem indukovanou angiogenezi [33].

V další analýze se věnovali sérové koncentraci proteinu S100B u pacientů po resekci melanomu [14]. Chemoiluminiscenční metodou byla vyšetřena séra 670 pacientů ze studie ECOG 1694 skládovaná pro prospektivní práce. Z výsledků vyplynulo, že vyšší koncentrace sérového S100 proteinu je nezávislým negativním prognostickým faktorem, stejně jako zvýšená hladina LDH (AJCC 2002). Naopak výskyt autoimunitních protilátek (antithyreoglobulinové, antinukleární, antikardiolipinové) a vitiliga je spojován s lepší prognózou, ačkoli výsledky jejich vyšetřování ve studiích EORTC 18952 a Nordic IFN trial toto nepotvrdily [18].

Diskuze

Z hlediska terapeutického efektu HDI se jako podstatné jeví dosažení vysokých plazmatických koncentrací interferonu při intravenózním podávání, včasné zahájení imunoterapie a k ní podpůrná léčba. O délce, dávkování a důležitosti udržovací fáze se vedou polemiky. Zůstává otázkou, zdali by stejný efekt neměl i režim bez udržovací fáze nebo zda by zopakování intravenózního režimu v určitém intervalu nepřineslo další zlepšení RFS či celkového přežívání [21]. Je důležité charakterizovat populaci pacientů, která by z HDI jednoznačně profitovala (rozsah a podtyp onemocnění) a definovat prognostické a prediktivní

faktory časné diagnostiky, monitoringu průběhu onemocnění, odpovědi na léčbu a rizika relapsu.

Eggermont přehodnotil staging SN a jako nejvhodnější k HDI definuje pacienty s centrálně postiženou SN, ale bez klinické lymfadenopatie (Melanoma Forum, Frankfurt, 2011).

Na základě provedených studií můžeme říci, že neexistuje jeden vhodný prognostický parametr, ale hledání biomarkerů půjde zřejmě cestou testování panelu několika cytokinů, angiogenních a růstových faktorů [11,18,30,33].

Otázka klinického přínosu a ekonomické efektivity této léčby byla zodpovězena na mezinárodním kongresu ASCO 2007, kde byl tento režim zhodnocen jako „cost effective“ pro pacienty stadia IIIb a IIIc mladší 52 let [6,34].

Tolik diskutovaná otázka nežádoucích účinků tohoto režimu se zdá být mírně přeceňována. Mohlo by to být dáno několika faktory. Jedním z nich je skutečnost, že se v metaanalýzách stále opakují výsledky starých studií, které neměly takové možnosti podpůrné terapie, jako máme dnes, a neprováděly dávkové redukce. Dalším faktorem je, že mnoho studií s HDI bylo prováděno na kožních klinikách, kde pacienti obvykle nepodstupují tak náročné léčebné režimy se závažnými nežádoucími účinky, jak je běžné u onkologických léčebných režimů, kde jsou výrazné nežádoucí účinky podávaných terapií každodenní záležitostí, někdy i bagatelizovanou.

Závěr

Vysokodávkovaný interferon jako jediné léčivo prokázal prodloužení DFS i OS oproti observaci [2,4,5], schopnost inhibovat tumorem indukovanou angiogenezi [20,22,30–33] a vyléčit minimální reziduální chorobu [32]. Závěry studií jsou přesto nekonzistentní, jelikož pokryly velmi heterogenní skupiny pacientů, používaly různá dávková schémata a byly předčasně finálně hodnoceny. Výsledky studií provedených před 15 lety nelze brát jako finální [36]. Je čas na nich stavět ve světle současných znalostí z nádorové imunologie, patofyziologie, molekulární biologie, proteomiky, genomiky; monitorovat sérové biomarkery (VEGF aj.), reakce specifických T-lymfocytů, dendritických buněk, protilátkovou odpověď [11] aj. Je třeba hledat nové možnosti využití synergního působení této nespecifické imunoterapie například ve vakcinačních schématech aktivní imunoterapie nebo jiných terapeutických kombinacích.

kých T-lymfocytů, dendritických buněk, protilátkovou odpověď [11] aj. Je třeba hledat nové možnosti využití synergního působení této nespecifické imunoterapie například ve vakcinačních schématech aktivní imunoterapie nebo jiných terapeutických kombinacích.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Gelnarová E. Incidence a mortalita nádorových onemocnění v České republice. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
2. Eggermont A, Garde C, Peris K et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010; 46(2): 270–283.
3. Krajsová I. Mapování a biopsie sentinelové uzliny. In: Krajsová I (ed). *Melanom*. Praha: Maxdorf 2006: 155–170.
4. Verma S, Quirt J, McCready D et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006; 106(7): 1431–1442.
5. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1684. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 7–17.
6. Crott R. Cost effectiveness and cost utility of adjuvant interferon alpha in cutaneous melanoma: a review. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(9): 569–580.
7. Gogas H, Pectasides D, Kirkwood JM et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 709–718.
8. Hořejší V, Bartůňková J. Cytokiny. *Základy imunologie*. 4. vydání. Praha: Triton 2009: 101–112.
9. Kirkwood JM, Wang W, Edington HD et al. Effects of high-dose IFN α 2b on regional lymph node metastases of human melanoma: modulation of STAT5, FOXP3, and IL-17. *Clin Cancer Res* 2008; 14(24): 8314–8320.
10. Kopecký J, Kopecký O. NK buňky, chemokiny a chemokinové receptory. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 1–9.
11. Abuzahra F, Baron JM, Heise R et al. Adjuvant interferon alfa treatment in patients with malignant melanoma stimulates transporter proteins associated with antigen processing and proteasome activator 28. *Lancet Oncol* 2004; 5(4): 250.
12. Svane IM, Tripiakos R, Pedersen AE et al. Addition of interferon-alpha to a standard maturation cocktail induces CD38 up-regulation and increases dendritic cell function. *Vaccine* 2009; 27(16): 2213–2219.
13. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2444–2458.
14. Kirkwood JM, Lee S, Tarhini AA et al. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup trial ECOG 1694. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 38–44.
15. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(1): 1670–1677.
16. Eggermont AM. The role interferon-alfa in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer* 2001; 37(17): 2147–2153.
17. Eggermont AM, Gogas H, Testori A et al. Utility of systemic adjuvant therapy in melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 6): vi30–vi34.
18. Eggermont AM, Bouwhuis MG, Suciu S et al. Autoimmune antibodies in recurrence-free interval in melanoma patients treated with adjuvant interferon. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(12): 869–877.

19. Mohr P, Weichenthal M, Hauschild A. Adjuvant therapy in melanoma. *Onkologie* 2003; 26(3): 227–233.
20. Slaton JW, Perrotte P, Inoue K et al. Interferon-alfa-mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10): 2726–2734.
21. Chiaron-Sileni V, Del Bianco P, Romanini A et al. Tolerability of intensified interferon-alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Melanoma Inter-group trial (IMI – Mel.A.) ISRCTN75125874. *BMC Cancer* 2006; 6: 44.
22. Kirkwood JM. Studies of interferons in the therapy of melanoma. *Semin Oncol* 1991; 18(5 Suppl 7): 83–90.
23. Agarwala SS, Gray RJ, Wong MK. Duration of high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(25): e82–e83.
24. Gogas H, Pectasides D, Dafni U et al. A randomized phase III trial of 1 month versus 1 year adjuvant high-dose interferon-alfa2b in patients with resected high risk melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 939–944.
25. Bédane C, Le Brun V, Boulinguez S et al. Tolerance and feasibility of adjuvant treatment of stage II malignant melanoma with high-dose interferon alpha. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126(2): 142–146.
26. Auyeung SF, Long Q, Royster EB et al. Sequential multiple-assignment randomized trial design of neurobehavioral treatment for patients with metastatic malignant melanoma undergoing high-dose interferon-alpha therapy. *Clin Trials* 2009; 6(5): 480–490.
27. Aquilar García G, Serrano Falcón C, Serrano Falcón Mdel M et al. Cutaneous necrosis due to interferon alpha in a patient with melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97(8): 539–542.
28. Filip S, Mokry J, Petera J. Kmenové buňky, nádorové kmenové buňky a karcinogeneze. *Klin Onkol* 2006; 19(2): 149–152.
29. Larrivée B, Karsan A. Signalling pathways induced by vascular endothelial growth factor (review). *Int J Mol Med* 2000; 5(5): 447–456.
30. Ciotti P, Rainero ML, Nicolò G et al. Cytokine expression in human primary and metastatic melanoma cells: analysis in fresh biopsic specimens. *Melanoma Res* 1995; 5(1): 41–47.
31. Mouawad R, Rixe O, Meric JB et al. Serum interleukin-6 concentrations as predictive factor of time to progression in metastatic malignant melanoma patients treated by biochemotherapy: a retrospective study. *Cytokines Cell Mol Ther* 2002; 7(4): 151–156.
32. Kirkwood JM, Tarhini AA, Moschos SJ et al. Adjuvant therapy with high-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk stage IIB/III melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(1): 2–3.
33. Kirkwood JM, Edington HD, Marrangoni AM et al. Multiplex analysis of serum cytokines in melanoma patients treated with interferon-alfa2b. *Clin Cancer Res* 2007; 13(8): 2422–2428.
34. Cormier NJ, Xing Y, Ding M et al. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2442–2448.
35. Kefford RF. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Ann Oncol* 2003; 14(3): 358–365.
36. Moschos SJ, Kirkwood JM, Konstantinopoulos PA. Present status and future prospects for adjuvant therapy of melanoma: time to build upon the foundation of high-dose interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 11–14.
37. Bedikian AY, Kim KB, Legha SS et al. A randomized phase III trial of biochemotherapy versus interferon-alfa-2b for adjuvant therapy in patients at high risk for melanoma recurrence. *Melanoma Res* 2009; 19(1): 42–49.
38. Falkson CI. Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Med Oncol* 1995; 12(1): 35–40.
39. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alfa-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alfa-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1743–1751.
40. Letzel S, Fierlbeck G, Voelter-Mahlknecht S et al. Phase 2 trial of the continuous IV administration of interferon-beta in patients with disseminated malignant melanoma. *Skinmed* 2006; 5(6): 271–276.
41. Kirkwood JM, Moschos SJ, Edington HD et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular response. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3164–3171.

Gastrointestinální stromální tumory

Gastrointestinal Stromal Tumors

Žabka J.

Chirurgické oddělení, Klatovská nemocnice, a.s., Klatovy

Souhrn

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) tvoří největší část mezenchymálních nádorů trávicího traktu. Přesto jsou velmi vzácné, protože všechny mezenchymální tumory GIT dohromady tvoří jen 1 % všech primárních nádorů gastrointestinálního traktu. GIST nejčastěji postihují žaludek a proximální část tenkého střeva, ale mohou se vyskytnout kdekoliv v GIT včetně omenta, mezenteria a peritonea. Každý GIST (zejména pokud je větší než 1 cm) je třeba považovat za potenciálně maligní. Maligní potenciál GIST vzrůstá s velikostí tumoru a jeho mitotickou aktivitou. Závisí také na jeho lokalizaci: nejmenší je při lokalizaci tumoru v žaludku. Vznik těchto tumorů souvisí s aktivační mutací KIT nebo PDGFRA genů. To vede k abnormální aktivaci receptoru tyrozinkinázy, což zprostředkuje soustavný přenos onkogenních signálů do nitra buňky. Blokáda této patologické systematické aktivace receptoru tyrozinkinázy pomocí jejích nízkomolekulárních inhibitorů (imatinib, sunitinib) vede k výraznému zlepšení prognózy onemocnění. Obecně platí, že každý GIST větší než 2 cm má být chirurgicky odstraněn. Po jeho resekci je všem rizikovým nemocným doporučeno podávat adjuvantní léčbu imatinibem, která výrazně snižuje pravděpodobnost recidivy. V případě rozsáhlých tumorů se doporučuje neoadjuvantní léčba imatinibem. Ta vede k předoperačnímu zmenšení nádorové hmoty GIST, takže operace je potom technicky jednodušší a umožní lépe zachovat funkčnost orgánů.

Klíčová slova

GIST – KIT – diagnóza – chirurgická léčba – imatinib

Summary

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common group of mesenchymal tumours affecting the gastrointestinal tract. Despite this, GISTs are relatively rare, since all mesenchymal tumours constitute just 1 percent of all primary GI cancers. Most often, GISTs affect the stomach and proximal small intestine but can be found in any section of the alimentary tract, including, occasionally, the omentum, mesentery and peritoneum. Virtually all GISTs (especially those larger than 1 cm) have malignant potential. Malignant potential of a tumour increases with its size and its mitotic rate, and it also depends on its anatomic location: intestinal GISTs are more aggressive than gastric tumours. Treatment of GISTs was revolutionized when it was discovered that mutational activation of KIT or PDGFRA stimulates the growth of these cancer cells. Mutational activation of KIT or PDGFRA led to abnormal activation of receptor tyrosine kinase and uncontrolled oncogenic signalling. This uncontrolled oncogenic signalling can be specifically targeted therapeutically with small molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinase (imatinib, sunitinib). All GISTs ≥ 2 cm in size should be resected. To reduce disease recurrence, adjuvant imatinib therapy is recommended for all high-risk patients after resection. Neoadjuvant therapy is recommended for primarily unresectable tumours or a limited amount of potentially resectable metastatic disease. The goal of treatment is to reduce tumour size, thus facilitating complete surgical resection and increasing the likelihood of organ preservation.

Key words

GIST – KIT – diagnosis – surgical procedures – imatinib

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has 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.



MUDr. Jiří Žabka

Klatovská nemocnice, a. s.

Plzeňská 569/II

339 01 Klatovy

e-mail: jirizabka@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 11. 2010

Přijato/Accepted: 15. 3. 2011

Úvod

Mezenchymální (stromální) tumory tvořené vřetenovitými či epiteloidními buňkami představují cca jen 1 % primárních nádorů gastrointestinálního traktu (GIT). Na rozdíl od obvyklých a mnohem častějších epitelálních nádorů GIT se vyskytují subepiteliálně a lze je rozdělit do dvou skupin:

První, běžnější skupinu mezenchymálních nádorů GIT nyní nazýváme **gastrointestinální stromální tumory (GIST)**.

Druhou, vzácnější skupinu mezenchymálních nádorů GIT tvoří celé spektrum tumorů, které mohou vznikat z měkkých tkání i kdekoli jinde v těle (lipomy, liposarkomy, leiomyomy, leiomyosarkomy, desmoidní tumory, schwannomy atd.).

Následující text bude zaměřen jen na problematiku GIST, které sice nejčastěji postihují žaludek a proximální část tenkého střeva, ale mohou se vyskytnout kdekoli v alimentárním traktu od jícnu po anus a např. i na omentu, mezenteriu a peritoneu.

Souhrnné studie udávají největší výskyt GIST v žaludku (60–70 %), tenkém střevě (20–25 %), tlustém střevě (5 %), jícnu (cca 1–5 %) [1].

Multifokální tumory bývají považovány za pokročilé stadium choroby, avšak při hereditárním familiárním výskytu může jít o mnohočetné primární tumory s odlišnou prognózou. Vyžadují zejména jiný chirurgický přístup.

Vzácné jsou **extra-gastrointestinální stromální tumory (EGIST)**, které se krom omenta a mezenteria mohou vyskytnout i v retroperitoneu, pankreatu, žlučníku, seróze močového měchýře, prostatě a byly popsány i ve vagině. V části případů jde pravděpodobně o subserózní GIST žaludku či střeva, který se vyklene mimo stěnu trávicí trubice a ztratí s ní kontakt.

Makroskopicky bývají GIST uloženy pod gastrointestinální sliznicí a vycházejí z některé vrstvy gastrointestinální stěny (nejčastěji z muscularis propria), vyklenují se intraluminálně či na serózní povrch žaludku nebo střeva. Může dojít k ulceraci přilehlé sliznice.

Tumory bývají dobře ohraničené, občas s tenkou pseudokapsulou, ze které někdy vyčníhají septa rozdělující nádor na pseudolobuly. Konzistence

tumoru bývá elastická, pokud není změněna regresivními změnami (jako je pseudocystická přeměna, prokrvácení, kalcifikace nebo nekróza). Na řezu bývají bílé, homogenní, někdy s vláknitou strukturou [2].

Histologicky je dělíme na dva typy: vřetenobuněčný (70 %) a epiteloidní (20 %), případně třetí smíšený typ mixoidní (10 %) [3]. Konvenční světelná mikroskopie umožňuje s vysokou mírou pravděpodobnosti vyslovit suspekci na GIST, a to ještě před konfirmačním imunohistochemickým vyšetřením (obr. 1). Imunohistochemická charakteristika mezenchymálních tumorů je uvedena v tab. 1.

Etiopatogeneze a molekulární podstata patologie GIST a její klinický význam

V roce 1998 bylo zjištěno, že **pro nádorové buňky GIST** (krom již předtím popsaných histomorfologických znaků) je typická téměř univerzální **exprese antigenu CD117** (u 95 % GIST) [4].

Tím je možno spolehlivě odlišit GIST od vzácnější skupiny mezenchymálních nádorů GIT (leiomyomy, liposarkomy atd..., viz výše uvedený text), které jsou CD117 negativní (tab. 1).

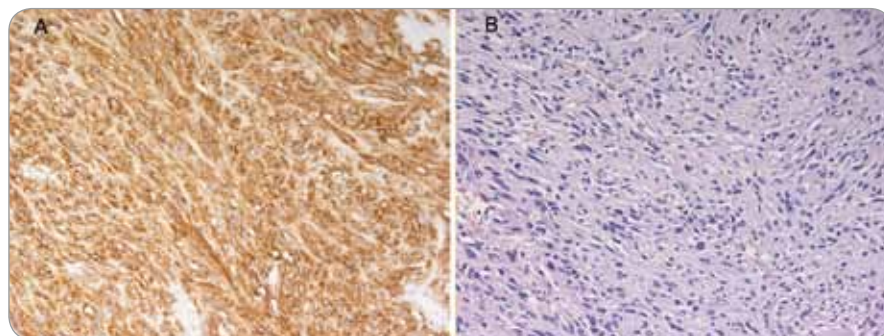
Molekula CD117 je součástí tzv. KIT transmembránového receptoru tyrozin-kinázy, který je produktem KIT protoonkogenu. Ten je uložen na dlouhém raménku 4. chromozomu.

U více než 80 % GIST vede mutace v KIT genu ke strukturálním změnám v KIT transmembránovém proteinu a k jeho soustavné patologické konformaci vedoucí k následné abnormální aktivaci („gain of function“) receptoru tyrozin-kinázy, což zprostředkuje soustavný přenos onkogenních signálů do nitra buňky. Výsledkem je proliferace nádorových buněk.

Naproti tomu ve zdravých buňkách je aktivita KIT tyrozin-kinázového receptoru kontrolována navázáním endogenního ligandu – tzv. KIT ligandu, někdy označovaného jako SCF (stem cell faktor).

U nevelké části (cca do 10 %) GIST se nedaří prokázat mutaci v KIT genu i přes pozitivní imunohistochemický průkaz exprese patologického KIT proteinu – jedná se o tzv. KIT „wild type“ GIST. Mechanismus jeho vzniku není spolehlivě objasněn [6].

U malé části (cca 5–10 %) GIST je exprese KIT neprokazatelná a vznik těchto tumorů souvisí s aktivační mutací pří-



Obr. 1. A – barvení HE – vřetenobuněčný GIST s cytonukleárními atypii, B – CD117 (c-Kit) – silná difuzní plazmatická a membránová pozitivita.

Tab. 1. Imunohistochemické schéma pro diferenciální diagnózu vřetenobuněčných tumorů GIT [5].

Typ	CD117	CD34	SMA*	S100 Protein	Desmin
GIST	+ (> 95 %)	+ (60–70 %)	+/- (30–40 %)	- (5 % +)	vzácně
leiomyom	-	+ (10–15 %)	+	-	+
leiomyosarkom	-	-	+	-	+
schwannom	-	-	-	+	-

* Alpha smooth muscle actin.

Tab. 2. Procentuální vyjádření přežití bez progresu u GIST žaludku, tenkého střeva a konečníku rozdělené podle velikosti tumoru a mitotického indexu [17].

Velikost tumoru (cm)	Mitotický index	Počet pacientů, kteří dlouhodobě přežívají bez progresu, vyjádřený v procentech primární lokalizace tumoru			
		žaludek	jejunum/ileum	duodenum	rectum
≤ 2	≤ 5/50	100	100	100	100
2–5	≤ 5/50	98,1	95,7	91,7	91,5
5–10	≤ 5/50	96,4	76	66*	43*
> 10	≤ 5/50	88	48		
≤ 2	> 5/50	100•	50•	–	46
2–5	> 5/50	84	27	50	48
5–10	> 5/50	45	15	14*	29*
10	> 5/50	14	10		

* Data jsou sloučena pro tumory > 5 cm.

• Nízký počet případů.

buzného genu, který kóduje tzv. „platelet-derived growth faktor receptor alfa“ (PDGFRA) a je uložen v těsné blízkosti KIT genu na dlouhém raménku 4. chromozomu [7]. Tato mutovaná forma genu má velmi podobnou strukturu jako KIT protoonkogen. PDGFRA pozitivní tumory mají většinou epitelioidní strukturu a jsou obvykle lokalizovány na omentu a mezenteriu.

V současné době se předpokládá histogeneze GIST z progenitorových mezenchymálních buněk schopných diferenciace ve fenotyp fibroblastický, leiomyosarkomární, neurální i diferenciace k tzv. intersticiálnímu (pacemakerovému) Cajalovým buňkám, které zajišťují peristaltiku – tvoří jakýsi převod („interface“) mezi autonomní inervací střevní stěny a buňkami hladké svaloviny střeva. Na rozdíl od buněk GIST Cajalovy buňky exprimují KIT protein nezávisle na mutaci KIT genu – tato vlastnost původně vedla (zřejmě nesprávně) část autorů k úvahám o možné histogenezi GIST z Cajalových buněk [8].

Na základě výše uvedených faktů je možno prokázat, že **převážná většina mezenchymálních nádorů GIT patří do skupiny GIST.**

Klinicky významné je, že **popsaný soustavný nekontrolovaný přenos onkogenních signálů do nitra buněk je dnes možno specificky blokovat perorálně podávanými inhibitory tyrozinkinázy, jako je imatinib (Glivec) nebo sunitinib (Sutent), výsledkem je blokáda prolifera-**

race nádorových buněk. Léčba těmito preparáty významným způsobem zlepšila prognózu nemocných.

Maligní potenciál GIST a jejich senzitivita k inhibitorům tyrozinkinázy bude zjevně závislá na tom, který konkrétní exon genu („KIT- protoonkogen“) je postižen mutací. Nejběžnější je mutace exonu 11, který kóduje juxtamembránovou část KIT proteinu, citlivost na imatinib bývá dobrá. Byly popsány i mutace exonů 9, 13, 17. Nejagresivnější maligní potenciál má pravděpodobně mutace na exonu 9 [9,10]. Jde však o informace, které se stále vyvíjejí a nejsou dostatečně konzistentní. V současné době není pro zahájení terapie imatinibem genová analýza nutná.

Výskyt

Nejvěrohodnější epidemiologická data pocházejí z populačních studií, které byly provedeny ve Švédsku, Nizozemsku a na Islandu – byla zjištěna **roční incidence 11–14,5 případu GIST na 1 milion obyvatel** [11–13].

Recentně bylo v japonské studii konsekutivně vyšetřeno (v řezech po 5 mm) 100 celých žaludků (resekovaných pro žaludeční nádor). S pomocí optické mikroskopie a imunohistochemie bylo nalezeno 50 mikroskopických GIST u 35 pacientů. Většina mikroskopických GIST (90 %) byla lokalizována v horní polovině žaludku. (Krom toho byly ve 28 žaludcích nalezeny mikroskopické leiomyomy [14].)

Jiné studie odhadují výskyt incidentálních GIST (menších než 1 cm) v žaludku až u jedné třetiny dospělé populace. Tyto incidentální nepatrné tumory jsou téměř vždy benigní.

Je zřejmé, že pouze velmi malá část mikroskopických GIST doroste do klinicky relevantní velikosti s možným maligním potenciálem, který se předpokládá již u tumorů větších než 2 cm bez ohledu na jejich histologický obraz.

Vzácně se u mladých mužů i žen vyskytuje familiární syndrom spočívající v mnohočetných, multifokálních GIST v žaludku a tenkém střevě provázený multicentrickými paragangliomy, dysfagií a hyperpigmentací kůže s autozomálně dominantním typem dědičnosti (Carney-Stratakisův syndrom), který je třeba odlišit od vzácně se vyskytující Carneyovy triády (GIST – zejména žaludku, paragangliomy a plicní chondrom) u mladých žen. S Carneyovou triádou související GIST mají i v případě metastáz relativně indolentní průběh, zejména v mladém věku (12–18 let) [15,16].

Maligní potenciál GIST

Na základě provedených studií lze obecně konstatovat, že **maligní potenciál GIST je nejmenší při lokalizaci tumoru v žaludku.** Nádory tenkého střeva bývají výrazně agresivnější (tab. 2).

Incidentální GIST menší než jeden centimetr bývají benigní. **Maligní potenciál GIST vzrůstá s velikostí tumoru a jeho mitotickou aktivitou** [18,19] (tab. 2, 3).

Tab. 3. Navrhovaná úprava klasifikace rizika malignizace GIST dohodnuté na konferenci NIH [18,19].

Původní kritéria – konsenzus NIH [18]			Navrhovaná kritéria [19]		
riziková skupina	velikost (cm)	mitotický index (50 HPF)	riziková skupina	velikost (cm)	mitotický index (50 HPF)
velmi nízké riziko	< 2	< 5	level I	≤ 5	< 5
nízké riziko	2–5	< 5	level II	< 5	6–10
střední riziko	< 5	6–10		5–10	< 5
	5–10	< 5	level III	≤ 5	> 10
vysoké riziko	> 5	> 5		5–10	6–10
	> 10	jákýkoli	level IV	> 10	< 5
	jákýkoli	> 10		> 5	> 10

Principiálně je však maligní potenciál přítomen v každém GIST a dělení na benigní a maligní se nedoporučuje.

V tab. 2 jsou shrnuty výsledky rozsáhlých dlouhodobých studií M. Miettinen, prováděných u 1 055 pacientů s nádory žaludku, 629 pacientů s nádory tenkého střeva, 144 pacientů s nádory duodena a 111 pacientů s nádory konečníku.

Klinická manifestace GIST

GIST je nezářidka asymptomatický a bývá objeven náhodně při endoskopickém, CT či sonografickém vyšetření, které je indikováno z jiných důvodů. Někdy se projevuje nespecifickými příznaky, jako je pocit neadekvátně rychlého nasycení či meteorismus.

Větší tumory způsobují abdominální bolest nebo i střevní obstrukci (tumor nezářidka poslouží jako struktura vedoucí k rozvoji intususcepce). Často dochází k ulceraci sliznice nad tumorem, která může být provázena okultním či masivním krvácením do GIT, střevní perforace je výjimečná.

Občasnou manifestací může být protražovaná hypoglykemie při paraneoplastické sekreci „insulin like růstového faktoru II“ [20].

GIST metastázuje do peritonea, jater, výjimečně do plic a raritně do lymfatických uzlin.

Diagnostické možnosti

CT

Nejpřínosnější pro diagnózu GIST je CT vyšetření s obojím kontrastem (tj. perorálně i intravenózně) k jasnému zobrazení střevního okraje. CT určí rozsah tumoru a přítomnost metastáz.

Podezření na potenciálně maligní tumor lze z CT zobrazení vyslovit, je-li tumor větší než 5 cm v průměru, lobulární, heterogenně enhancující (příčinou bývají nekrózy, hemoragie a dystrofické změny masy tumoru), s exofytickým růstem, infiltrací mezenterálního tuku, s ulcerací či regionální lymfadenopatií [3].

GIST s nízkým metastatickým potenciálem rostou endoluminálně, mají hladký, ostře konturovaný okraj a po i.v. kontrastní látce enhancují homogenně, riziko rekurence je malé.

Endoskopie

Typickým nálezem je submukózní elastická masa s hladkými okraji vyklenující se do lumina, většinou krytá normální sliznicí, která však může v některých případech exulcerovat. Běžná endoskopická biopsie bývá příliš mělká a nezachytí nádorovou tkáň. Odběr polypektomickou kličkou je zatížen rizikem možné perforace a je třeba ho pečlivě uvážit. Nejpřínosnější bývá aspirace tenkou jehlou při endoskopické ultrasonografii.

Endoskopická ultrasonografie (EUS)

EUS dokáže s vysokou pravděpodobností rozlišit submukózní léze, jako jsou varixy, cysty, polypy, lipomy, leiomyomy, leiomyosarkomy, lymfomy, karcinoidy aj. od GIST – neurčí však s jistotou stupeň malignity. Někdy je užitečné opakované vyšetření k posouzení dynamiky procesu.

V průběhu EUS s výhodou provádíme cílenou aspiraci nádorové tkáň tenkou jehlou s následnou cytologickou a imunohistochemickou analýzou. Materiál

vždy zašleme na RT-PCR k vyšetření KIT-mutace nezbytné pro diagnózu GIST, kterou však definitivně potvrdíme až po získání vzorku tkáň tumoru po jeho resekci.

Provedení **předoperační biopsie se nedoporučuje**, protože souhrn nálezů předchozích diagnostických postupů umožní určit s vysokou pravděpodobností diagnózu GIST, a nejde-li o metastazující tumor, je jeho resekce stejně jednoznačně indikovaná.

Biopsii však provádíme (a to i perkutánní) **u rozsáhlých metastazujících nádorů**. Je potřeba s jistotou potvrdit diagnózu GIST, plánujeme-li nasazení imatinibu s cílem zmenšit rozsah tumoru, a tím usnadnit jeho budoucí resekci. Biopsii provádíme **též u tumorů, které jsou nepochybně neresekovatelné** – zde k definitivnímu potvrzení diagnózy [3].

Jako komplikace biopsie hrozí nebezpečí ruptury kapsuly tumoru a implantačních metastáz na peritoneu, proto dáváme přednost cílené biopsii pod EUS kontrolou.

PET scan s fluorodeoxyglukózou (FDG-PET)

Toto vyšetření je velmi senzitivní u tumorů s vysokým metabolickým oběhem glukózy. Pro stanovení primární diagnózy GIST se pro nízkou specifitu nehodí a nedosahuje výsledků získaných při kvalitně provedeném CT. Svě místo má jen v případech, kdy výsledky předchozích vyšetření nejsou konzistentní [3].

FDG-PET se hodí spíše k monitoraci terapie imatinibem.



Obr. 2. Stromální nádor – odběr materiálu na histologické vyšetření [21].

Chirurgická léčba GIST

Přístup chirurga je ovlivněn rozsahem (případně stupněm rozsevu) tumoru, jeho lokalizací a velikostí, důvěryhodností předoperační diagnózy a okolnostmi prezentace tumoru, jako je např. obstrukce nebo perforace střeva či masivní nekontrolovatelné krvácení.

Obecné principy chirurgické léčby GIST

Obecně platí, že každý GIST > 2 cm má být resekován, a to s jistotou zachování negativních operačních okrajů resektátu (obr. 2). Požadována je resekce segmentální se zachováním intaktní pseudokapsly tumoru (je-li to možné). S tumorem je nutno zacházet opatrně, protože jeho ruptura může být zdrojem mnohočetných implantačních metastáz na peritoneu. Během operace je nutno provést pečlivou revizi břišní dutiny a povrchu jater k vyloučení možného metastatického poškození [22].

Laparoskopická resekce GIST žaludku (dokonce i tenkého střeva) je považována za bezpečnou, provádí-li ji zkušený, onkologicky zaměřený chirurg a dokáže-li zajistit negativní resekční okraje [23].

V případě zjištění pozitivních resekčních okrajů je lokální recidiva tumoru velmi pravděpodobná a je třeba indikovat zajišťovací léčbu imatinibem. Tuto léčbu též indikujeme

u všech pacientů po resekci GIST > 3 cm, i tehdy, jsou-li okraje negativní – snížíme tak pravděpodobnost recidivy, která jinak přichází u cca poloviny pacientů do 5 let po operaci.

V případě rozsáhlých, obtížně resekovatelných tumorů s možností poškození důležitých orgánů během operace se doporučuje **předoperační léčba imatinibem** k retrakci masy tumoru a s cílem usnadnit plánovanou resekci.

GIST většinou nerostou invazivně do okolních orgánů, pouze je odtlačují, přesto je někdy nutné provést blokovou resekci pro rozsáhlé meziorgánové srůsty.

Rutiní lymfadenektomie není nutná, protože metastázy do lymfatických uzlin jsou vzácné.

V současné době není jednoznačný názor na význam resekce malých incidentálních tumorů menších než 1 cm, které se vyskytují mnohem častěji, než se předpokládalo (viz výše) a jejich maligní potenciál je nejistý. Někteří doporučují pravidelné endoskopické sledování těchto tumorů a k jejich resekci přistoupit, jen v případě, že začnou růst nebo jsou symptomatické.

Rozdíly v chirurgickém přístupu v jednotlivých částech GIT

Jícen

V jícnu se z mezenchymálních tumorů vyskytují zejména leiomyomy, a to převážně v jeho dolní třetině. GIST jsou

v jícnu vzácné, jde jen asi o 1 % ze všech GIST [22].

Při endoskopii jícnu obvykle nalézáme do lumina se vyklenující subslizniční elastickou a ohraničenou masu krytou normální sliznicí. Na základě endoskopie (bez přispění dalších vyšetření) nelze rozlišit, zda jde o GIST, nebo v této lokalizaci mnohem běžnější leiomyom.

K objasnění podstaty procesu je nutno provést endosonograficky zacílenou biopsii tenkou jehlou nebo FDG-PET vyšetření, které na rozdíl od leiomyomu prokáže u GIST vysoký metabolický obrát glukózy projevující se jasným a sytým zobrazením.

Při průkazu GIST je v jícnu chirurgické ošetření obtížnější než v dalších částech GIT uložených intraabdominálně, protože v jícnu není tumor fixován vrstvou serózy a navíc je segmentální resekce jícnu relativně kontraindikovaná kvůli jeho krevnímu zásobení při přirozených cévních anatomických poměrech. Jen v distální části jícnu lze někdy provést adekvátní lokální resekci s dostatečně negativními okraji. U GIST, které jsou lokalizovány v gastroezofageální junkci, a u všech GIST jícnu > 2 cm je doporučována totální („en bloc“) ezofagektomie [24].

Endoskopické excize kličkou elektrokauteru s koagulační elektrodou jsou v jícnu vyhrazeny zejména pro léčbu leiomyomů a jejich využití k léčbě GIST je rizikové až kontraindikované.

Žaludek

GIST se nejčastěji vyskytují v žaludku, jde o 1–3 % ze všech tumorů žaludku a o 60–70 % ze všech GIST. Vyskytují se v každém věku a u obou pohlaví, typicky však postihují převážně muže po 50. roce věku [22].

GIST nejčastěji rostou v žaludečním fundu, mohou však postihnout jakékoli místo v žaludku. Expandují často extraluminálně, ale mohou mít i tvar přesýpacích hodin při extragastrickém i intraluminálním růstu.

Malé stromální tumory bývají asymptomatické, zatímco rozsáhlejší se až v 60 % případů prezentují ulcerací a krvácením [25]. GIST se může manifestovat i anorexií, nauzeou, zvracením, hubnutím a/nebo abdominální bolestí. Perforace žaludku není běžná.

Diagnostický postup odpovídá obecným principům (viz výše).

Chirurgickým řešením je segmentální resekce GIST, a to preferenčně laparoskopickým přístupem. Tento postup je metodou volby – zejména proto, že i u malých tumorů můžeme prokázat mutaci KIT a maligní chování tumoru nelze vyloučit. Přesto bývá prognóza GIST žaludku obvykle výrazně lepší než při lokalizaci nádoru jinde v GIT [25].

Endoskopické odstranění GIST kličkou je možné, pro nebezpečí perforace žaludeční stěny je však prováděno jen po pečlivém zvážení všech pro a proti (nutnost zachování negativních okrajů) a indikovat a provést je může jen zkušený endoskopista.

Tenké střevo

Po žaludku je druhý nejčastější výskyt GIST v tenkém střevě (20–25 % ze všech GIST). Nejvíce je nacházíme v jejunu, poté v ileu a nejméně v duodenu. Ze všech mezenchymálních nádorů tenkého střeva tvoří GIST asi 85 % případů.

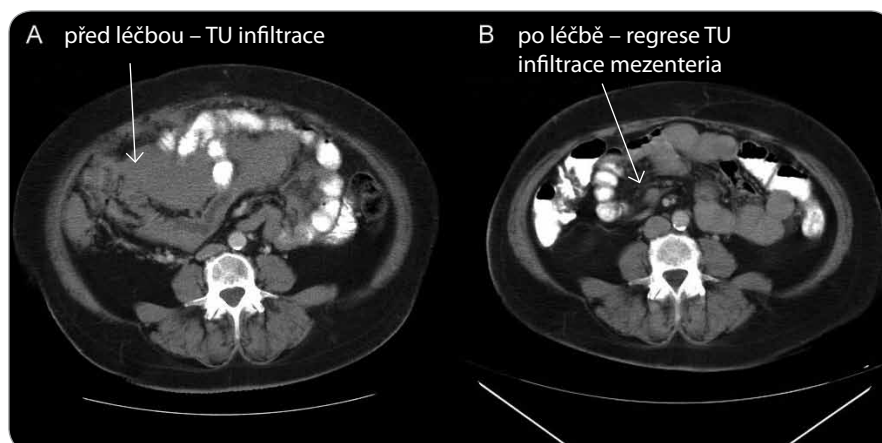
Nemocní si mohou stěžovat na abdominální bolest a hubnutí. Při vyšetření můžeme palpatovat tumorózní masu a nezářídka zjišťujeme symptomy perforace střeva. GIST většinou roste extraluminálně, takže obstrukce střeva je vzácná a naopak bývá spíše typická pro leiomyom.

Metodou volby je pro chirurga segmentální resekce tumoru s dostatečnými negativními okraji, peritumorální resekce je zcela nevhodná a je zatížena vysokou pravděpodobností lokální rekurence tumoru. Do regionálních lymfatických uzlin GIST metastazují vzácně, proto není nutná (ani prospěšná) mezenterická lymfadenektomie [22].

Prognóza závisí na adekvátnosti resekce, velikosti tumoru a jeho mitotické aktivitě. Po 5 letech přežívají cca dvě třetiny nemocných bez rekurence tumoru a celkové pětileté přežití nemocných se udává kolem 85 % [26].

Tlusté střevo a rektum

V této oblasti nacházíme pouze cca 5 % ze všech GIST a jen zcela raritně byl popsán GIST v oblasti apendixu, přesto v této lokalitě mezi mezenchymálními nádory GIST zcela převažují, a to zejména v oblasti rekta [27].



Obr. 3. Dosažení CT kompletní remise při terapii imatinibem: A – před zahájením léčby: rozsáhlá tumorózní infiltrace mezenterálního tuku, střevních kliček, peritonea a omenta; B – po 14 týdnech léčby: regrese patologického infiltrátu mezenteria, omenta a tenkých kliček ad integrum [29].

Při palpačním vyšetření rekta můžeme nalézt GIST jako tvrdý uzlík často menší než 1 cm. Větší GIST mohou být příčinou ulcerace sliznice rekta, krvácení, abdominálního diskomfortu a zácpy [22].

V kolon nacházíme GIST většinou jako transmuraně rostoucí tumory s extra i intraluminální komponentou.

Chirurgický přístup spočívá ve standardní kolektomii, podobné jako u výrazně četnějších adenokarcinomů.

Adjuvantní a neoadjuvantní léčba imatinibem

Chirurgická segmentální resekce GIST byla až do roku 2001 jedinou dostupnou léčbou. Pro pokročilost procesu nebyla kompletní resekce možná asi u poloviny pacientů a doba přežívání nemocných po stanovení diagnózy kolísala mezi 10 a 23 měsíci.

Dramatické zlepšení prognózy těchto nemocných souvisí s objevem prokazujícím, že vznik a růst nádorových buněk GIST je závislý na aktivační mutaci KIT nebo PDGFRA genů. To vedlo k vývoji efektivní systémové léčby, která spočívá v blokádě patologické systematické aktivace receptoru tyrozinkinázy pomocí jejích nízkomolekulárních inhibitorů (TKI), jako je **imatinib** (Glivec) nebo **sunitinib** (Sutent) (obr. 3).

Po zavedení této léčby do praxe se u pokročilých GIST zlepšilo přežívání nemocných z 10–23 měsíců na 60 měsíců (po stanovení diagnózy) a předpokládá se další zlepšení s nárůstem zatím limitované délky doby sledování.

Adjuvantní léčba

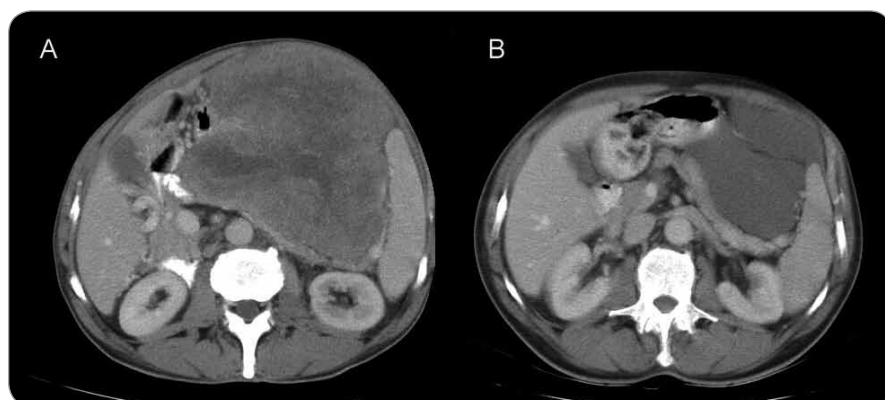
Pozitivní výsledky studií v současné době vedly k obecnému doporučení podávat adjuvantní léčbu imatinibem (400 mg/d, p. o.) všem rizikovým nemocným **k prevenci rekurence GIST po úspěšné kompletní resekci tumoru**. Např. v USA je léčba imatinibem schválena pro všechny nemocné po resekci GIST > 3 cm [28]. Není však zatím vyřešeno, jaká má být optimální délka adjuvantní léčby a jaký bude její dlouhodobý dopad.

Neoadjuvantní léčba

Úspěch léčby imatinibem rozšířil terapeutické možnosti a umožnil jeho použití v pokročilých stádiích choroby **k předoperačnímu zmenšení nádorové masy GIST**. Poté je možný menší rozsah chirurgické resekce, která je technicky jednodušší a umožní lépe zachovat funkčnost orgánů [28].

Ačkoli se jednotliví autoři zatím neshodli na přesných indikacích této neoadjuvantní léčby imatinibem, ta je využívána u neresekovatelných či hraničně resekovatelných tumorů nebo v těch případech, kdy by resekce byla možná jen za cenu extenzivní ablace orgánů.

V těchto případech je imatinib podáván obvykle 3–9 měsíců (poté je regresivní efekt na tumoru již minimální) a nemocný je v pravidelných cca tříměsíčních intervalech sledován zobrazovacími metodami (CT, případně FDG-PET); pokaždé



Obr. 4. Dosažení parciální remise při terapii imatinibem: A – před zahájením léčby: objemný, nehomogenní tumor vyplňuje celou levou polovinu dutiny břišní – 20×15×30 cm, od subfrenia až do pánve, přesahuje střední čáru; B – po 8 týdnech léčby: regrese tumoru o 50–60 %, převaha nekrotické tkáně [30].

jsou znovu přehodnoceny možnosti chirurgické resekce. Příznivý efekt se na CT projeví regresivními změnami v tumoru, úbytkem vaskularizace a klesající denzitou GIST. Nejde prvořadě o změnu velikosti tumoru (obr. 4) [28].

Zatím nedošlo ke shodě, zda je výhodnější operovat v prvním okamžiku, kdy je resekce možná, či zda je lepší vyčkat maximálního efektu léčby imatinibem (v této chvíli je nejsprávnější individualizovaný přístup ke každému nemocnému, nejlépe v rámci činnosti vysoce

specializovaného multidisciplinárního týmu).

Chirurgický přístup k pacientům s metastazujícím GIST

V případech metastazujícího GIST dnes léčíme v první řadě imatinibem, avšak chirurgická resekce primárního tumoru či ojedinělých metastáz může zlepšit osud nemocných a je prováděna z následujících důvodů:

1. Léčba imatinibem omezí růst GIST ve více než 80 % případů, avšak kom-

pletní remise/zmizení tumoru je velmi vzácné. Bylo prokázáno, že nekrotické části tumoru, které jsou i dle vysoce senzitivního metabolického zobrazení FDG-PET neživotné, stále obsahují živé nádorové buňky GIST, schopné rozsevu (obr. 5) [28].

2. Většina pacientů, kteří jsou zpočátku na léčbu imatinibem senzitivní, v průměru po 2 letech léčby získají k imatinibu rezistenci a pouze malá část z nich profituje z navýšení dávky imatinibu (tj. ze 400 mg/d na 800 mg/d, p.o.) nebo z převedení na sunitinib (50 mg/d). Další možnosti léčby jsou limitované [28].

Včasná resekce reziduálního tumoru (včetně resektabilních metastáz v játrech a na peritoneu) může zabránit vzniku rezistentních klonů nádorových buněk a může předejít progresi GIST nebo ji zpozdit.

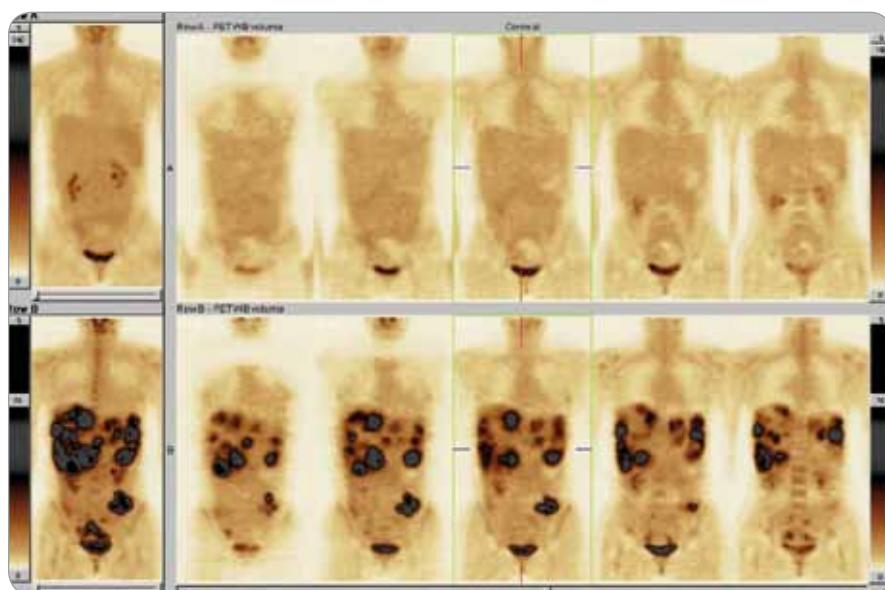
Časté i vícečetné metastázy GIST v játrech jsou ve specializovaných centrech úspěšně ošetřovány kombinovaným přístupem včetně embolizace a chemoembolizace (cisplatinou) do větví hepatální arterie, embolizací části porty či radiofrekvenční ablací neresektovatelných metastáz.

Kontinuální podávání imatinibu před operací i po ní je nezbytné.

Předoperační podávání imatinibu je pro pacienta výhodné též v případech plánování rozsáhlých resekcí – absence odpovědi na léčbu znamená „negativní biologickou selekci“ k jakékoli další léčbě. Nemáme co nabídnout těm pacientům, jejichž tumor progreduje i přes vysoce dávkovaný imatinib, či dokonce sunitinib. Chirurgická resekce jejich nepříznivou prognózu nezmění.

Je zřejmé, že správný čas k chirurgické resekcí nastává v situaci, kdy léčbou imatinibem byly vytvořeny příznivé podmínky. Předoperační léčba imatinibem musí vždy kontinuálně pokračovat i po resekcí.

Po operaci nemocné pravidelně sledujeme po 3–6 měsících většinou s pomocí CT nebo případně i FDG-PET. V případě příznivého průběhu je třeba v této dispenzarizaci pokračovat minimálně po dobu 3–5 let [32].



Obr. 5. Dosažení PET kompletní remise při terapii imatinibem: dolní řada obrázků – před zahájením léčby: ložiska ve zvětšených játrech, levém mezogastriu a malé pánvi retrovezikálně, ložiska vykazují kumulovanou aktivitu odpovídající metabolismu maligních buněk; horní řada obrázků – po 5 týdnech léčby: kontrolní scan nedetektuje žádná ložiska hypermetabolizmu glukózy svědčící pro přítomnost viabilní nádorové tkáně [31].

Závěr

Na počátku současného desetiletí bylo zjištěno, že vznik a proliferace nádorových buněk GIST souvisí s patologickou systematickou aktivací receptoru tyrozinkinázy (RTK), která je nejčastěji důsledkem mutací genů na dlouhém raménku 4. chromozomu.

Následně byly do léčby GIST zavedeny nízkomolekulární inhibitory receptoru tyrozinkinázy (TKI), které blokují patologickou systematickou aktivaci RTK a dokážou zastavit proliferaci nádorových buněk GIST.

Efektivita nově zavedené léčby vedla ke změně chirurgického přístupu při léčbě GIST a umožnila výrazně radikálnější postupy vedoucí k pokud možno úplnému odstranění tumoru.

Poděkování

Chtěl bych poděkovat vážené paní MUDr. Iloně Kocákové, Ph.D., za laskavé zapůjčení obrázků.

Literatura:

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438(1): 1–12.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(1): 52–68.
- Demetri G, Morgan J, Raut C. Epidemiology, classification, clinical presentation, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. UpToDate [on line]. Vystaveno 17.11.2009. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=stb_tumr/8100&selectedTitle=1~51&source=search_result>.
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11(8): 728–734.
- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000; 13(10): 1134–1156.
- Janeway KA, Liegl B, Harlow A et al. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2007; 67(19): 9084–9088.
- Daum O, Vaněček T, Šíma R et al. Gastrointestinální stromální tumor: Současný pohled. *Klin Onkol* 2006; 19(4): 201–211.
- Daum O, Linke Z, Vaněček T et al. Gastrointestinální stromální tumor. [online]. Vystaveno 16.4.2008. Dostupné z: <<http://www.gist.nadory.cz/>>.
- Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM et al. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest* 1998; 78(12): 1633–1636.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M et al. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999; 154(1): 53–60.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103(4): 821–829.
- Tryggvason G, Gislason HG, Magnússon MK et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117(2): 289–293.
- Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41(18): 2868–2872.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37(12): 1527–1535.
- Maeyama H, Hidaka E, Ota H et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001; 120(1): 210–215.
- Graadt van Roggen JF, van Velthuisen ML, Hogenboom PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001; 54(2): 96–102.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(3): 70–83.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 459–465.
- Huang HY, Li CF, Huang WW et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery* 2007; 141(6): 748–756.
- Pink D, Schoeler D, Lindner T et al. Severe hypoglycemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6809–6811.
- Kocáková I, Špelda S, Vetchá H et al. Imatinib mesylate – the first effective molecularly targeted drug therapy for GIST. 6th Int. Congress: Perspective in colorectal cancer. Barcelona 2004, Proceeding book: 302.
- Demetri G, Morgan J, Raut C. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. UpToDate [online]. Vystaveno 11.1.2010. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=stb_tumr/13782&selectedTitle=2~51&source=search_result>.
- Huguet KL, Rush RM Jr, Tessier DJ et al. Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience. *Arch Surg* 2008; 143(6): 587–590.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH et al. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(2): 211–222.
- Igwilo OC, Byrne MP, Nguyen KD et al. Malignant gastric stromal tumor: unusual metastatic patterns. *South Med J* 2003; 96(5): 512–515.
- Huang CC, Yang CY, Lai IR et al. Gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a clinicopathologic study of 70 cases in the postimatinib era. *World J Surg* 2009; 33(4): 828–834.
- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(9): 1121–1133.
- Demetri G, Morgan J, Raut C. Adjuvant and neoadjuvant imatinib for gastrointestinal stromal tumors. UpToDate [on line]. Vystaveno 9.6.2009. Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=stb_tumr/15134&selectedTitle=4~51&source=search_result>.
- Kocáková I, Verchovski D, Špelda S et al. Therapy of GIST by Imatinib Mesylate (Glivec) – a Specific Inhibitor of the c-Kit Receptor Tyrosine Kinase. 16th Int. Congress on Anti-cancer Treatment. Paris 2005, Proceeding book: 251.
- Kocáková I, Špelda S, Kocák I. Imatinib mesylate and sunitinib malate in the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor, 19th Int. Congress on Anti-cancer Treatment. Paris 2008, Proceeding book: 218–219.
- Kocáková I, Kocák I, Špelda S et al. Staging and prediction of response to imatinib mesylate (IM) therapy of metastatic or locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) according to F-FDG PET and CT scan, one centre study. 19th Int. Congress on Anti-cancer Treatment. Paris 2008, Proceeding book: 219–220.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231(1): 51–58.

In vitro Evaluation of the Permeation of Cytotoxic Drugs through Reconstructed Human Epidermis and Oral Epithelium

In vitro hodnocení prostupnosti cytotoxických léčiv přes rekonstruovanou lidskou epidermis a ústní epitel

Odraska P.^{1,2}, Mazurova E.², Dolezalova L.¹, Blaha L.^{1,2}

¹ Masaryk Memorial Cancer Institute, Hospital Pharmacy, Brno, Czech Republic

² Faculty of Science, Masaryk University, RECETOX (Research Centre for Environmental Chemistry and Ecotoxicology), Brno, Czech Republic

Summary

Backgrounds: Occupational exposure to antineoplastic agents may represent a risk to health care workers, although the relevance of different exposure routes is not fully understood. The objectives of this study were to determine *in vitro* permeation of four widely used cytotoxic drugs (cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil) through two reconstituted tissue models representing human skin epidermis and oral mucosa. **Materials and Methods:** Experiments were conducted with reconstructed models of human epidermis and oral epithelium, cultured in a chemically-defined medium under conditions simulating possible exposure scenarios (6 h duration, three concentrations corresponding to commonly used application doses). The amounts of drugs permeated through the tissues into the receptor media were determined using ultra performance liquid chromatography with photospectrometric detection. **Results:** The highest epidermis permeations ($P = 0.2 \times 10^{-3} - 1.5 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$) were observed with three polar drugs (cisplatin, cyclophosphamide and fluorouracil), while permeation by more hydrophobic doxorubicin was minor ($P_{\text{max}} = 0.03 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$). As expected, more pronounced tissue permeation was observed with the reconstructed oral epithelium having the maximum permeability coefficient ($P = 180 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$) for cisplatin and fluorouracil. Histological evaluation of the exposed tissues revealed cytotoxic effects at higher doses, especially for oral epithelium. **Conclusion:** Although the skin epidermis with keratinised stratum corneum provided relatively good protection, uptake (of at least some investigated drugs) via both types of tissue should not be underestimated. Our results provide basic experimental data on the skin and oral epithelia permeation for further modelling of exposure and health risk assessment.

Key words

absorption – *in vitro* – epidermis – oral mucosa – antineoplastic agents – occupational exposure

This work was supported by the Ministry of Education, Czech Republic projects "CYTO" (grant number 2B06171) and INCHEMBIOL (VZ0021622412). Cooperation with the co-workers from the Pliva-Lachema company during the AAS analyses of cisplatin is acknowledged.

Tato práce byla podpořena výzkumnými projekty MŠMT ČR „CYTO“ (projekt č. 2B06171) a INCHEMBIOL (VZ0021622412). Na AAS analýzách cisplatinu spolupracoval výzkumný tým s pracovníky společnosti Pliva-Lachema.

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.



Odraska Pavel, MSc.

Masaryk Memorial Cancer Institute
Hospital Pharmacy
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
Czech Republic
e-mail: odraska@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 11. 2010

Přijato/Accepted: 7. 1. 2011

Souhrn

Východiska: Ačkoli je známo, že profesní expozice cytotoxickým léčivům může mít za následek negativní ovlivnění zdravotního stavu zdravotnického personálu, způsob příjmu těchto látek dosud nebyl dostatečně objasněn. Hlavním cílem této studie bylo stanovit propustnost čtyř často užívaných cytostatik (cisplatiny, cyklofosfamid, doxorubicinu a fluorouracilu) přes epidermis a orální epitel. **Materiál a metody:** Experimenty byly provedeny s rekonstruovanými modely uvedených tkání a za podmínek napodobujících reálné expoziční situace (doba trvání 6 hod., tři koncentrace odpovídající manipulovaným roztokům). Množství léčiv, které prostoupilo zkoušenými tkáněmi do receptorového media, bylo stanovováno pomocí ultra účinné kapalinové chromatografie s fotospektrometrickou detekcí. **Výsledky:** Nejvyšší propustnost epidermu ($P = 0,2 \times 10^{-3} - 1,5 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$) byla sledována u tří nejvíce polárních léčiv (cisplatina, cyklofosfamid, fluorouracil). Propustnost epidermu pro více hydrofobní doxorubicin byla zřetelně nižší ($P_{\text{max}} = 0,03 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$). Pro ústní epitel byla dle očekávání zjištěna mnohem vyšší propustnost než u epidermu s maximálními hodnotami naměřenými u cisplatiny a fluorouracilu ($P = 180 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$). Histologické vyšetření exponovaných tkání objevilo především u orálního epitelu četné cytotoxické efekty. **Závěr:** Ačkoliv u epidermu krytého keratinózní vrstvou (stratum corneum) byla zjištěna relativně nízká propustnost a citlivost k toxickému působení, absorpci cytostatik nelze vyloučit ani u jednoho typu hodnocených tkání. Získané výsledky představují výchozí informace pro další práce zabývající se modelováním profesních expozic a hodnocením zdravotních rizik.

Klíčová slova

absorpce – *in vitro* – epidermis – ústní sliznice – cytostatika – profesní expozice

Introduction

Health risks resulting from the occupational exposures to antineoplastic drugs with mutagenic, carcinogenic and teratogenic potencies were discussed and documented in numerous studies [1–7]. Correspondingly, detectable concentrations of cytotoxic drugs were reported from hospital samples including air [8–10], various working surfaces and floors [8,11–15] as well as other materials such as cloths, linens, external packages of the drugs etc. [15–17]. All these types of contamination may represent an exposure for health care workers including pharmacists, physicians, nurses and sanitary staff [10,13,18] which was repeatedly confirmed by biological monitoring of some cytotoxic drugs such as cyclophosphamide and fluorouracil and/or their metabolites in urine of hospital workers [9,19–22].

Respiration of the contaminated air is one of the exposure routes but sampling and analyses of the air may be complicated and require highly sensitive analytical methods. Available studies reported that air contamination by cytotoxic drugs is not common, although relatively high concentrations may be detected (concentration of airborne cyclophosphamide in the drug preparation areas reached up to $10\text{--}13 \mu\text{g.m}^{-3}$ [8,10]).

Another major exposure route stems from the surface contamination. Compounds may be transferred to workers and taken up directly via skin or indi-

rectly via secondarily contaminated food and other unintentional hand-to-mouth contact [23]. Dermal exposure can not be ruled out even when the workers use personal protective equipment like gowns and gloves, since their resistance to permeation of cytotoxic drugs was shown to be limited [24–26]. Several studies highlighted the dermal contact as the main exposure route for cytotoxic drugs [10,13,21,27].

Interestingly, there is only scarce information on the potencies of cytotoxic drugs to permeate skin, which is an important barrier for foreign chemical agents [28]. Nowadays, percutaneous permeation assays may help understand efficiency of topical administration and similar assays were also used in the studies of toxic chemicals [29–31].

The permeation of the skin and epithelial tissues can be studied by different approaches including *in vivo* experiments with laboratory animals [32] or freshly excised skin [33]. Assays with reconstructed tissues cultured *in vitro* have also been used [34]. Reconstructed tissues consist of normal human cells cultured on an inert polycarbonate filter at the air-liquid interface with the chemically defined medium [35], and they were used in the tissue corrosion and irritation tests as so as in the tissue permeation studies [34,36].

In the present study we report results of our experiments with four widely used cytotoxic drugs (cisplatin, cyclo-

phosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil) that focused on the permeation through two types of reconstructed human tissues: reconstructed human epidermis (RHE) and human oral epithelium (HOE). Besides the primary characterization of cytotoxicity using human HaCaT keratinocytes, we have characterized the permeation kinetics up to 6 hours at three different concentrations selected with respect to the drug concentrations prepared and used in therapeutic regimens. Our study brings new insights into the toxicokinetics of the cytotoxic drugs and the results may further be used in modelling of the internal exposure doses, which is the critical step for the comprehensive risk assessment of hazardous drugs.

Materials and Methods

Chemicals. Experiments were performed with the brand name drugs provided by the local hospital pharmacy, characterization of the drug preparations is presented in Tab. 1. General reagents used for the chromatography were of analytical grade. Acetonitrile of the ULC-MS grade was used (Biosolve B.V., Valkenswaard, Netherlands). Ultrapure water was obtained from the Milli-Q system (Millipore, Bedford, Mass., USA). Phosphoric acid and potassium phosphate monobasic were of HPLC grade and were purchased from Sigma-Aldrich. Denatured ethanol with hematoxylin and eosin for histological ana-

Tab 1. Characterization of the cytotoxic drugs used in the present study.

Pharmaceutical (Brand name)	Manufacturer	Composition	Concentrations used in the permeation study [mg.ml ⁻¹] ^a
cisplatin	Ebewe Pharma (Unterach, Austria)	cisplatin (0.5 mg/ml) sodium chloride water for injection hydrochlorid acid	0.5 (C ₁) 0.025 (C ₂) 0.005 (C ₃)
cyclophosphamide (Endoxan)	Baxter Oncology (Halle, Germany)	cyclophosphamide (20 mg/ml) sodium chloride water for injection	20 (C ₁) 1 (C ₂) 0.2 (C ₃)
doxorubicin	Ebewe Pharma (Unterach, Austria)	doxorubicin (2 mg/ml) sodium chloride water for injection hydrochlorid acid	2 (C ₁) 0.1 (C ₂) 0.02 (C ₃)
fluorouracil	Teva Pharmaceuticals (Praha, Czech Republic)	5-fluorouracil (50 mg/ml) water for injection sodium hydroxide	50 (C ₁) 2.5 (C ₂) 0.5 (C ₃)

^a C₁–C₃ – abbreviations (concentrations 1–3) used in further result tables.

lyses were purchased from Carl Roth GmbH & Co (Karlsruhe, Germany). Parafin wax was from EMS (Fort Washington, PA, USA).

Cytotoxicity study. Prior to the tissue permeation studies, we investigated cytotoxic effects of individual drugs to the human keratinocyte cell line HaCaT using the neutral red uptake assay as described in [37]. Cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 5% fetal calf serum (Mycoplex, PAA, Austria) at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO₂. For experiments, cells were seeded into the 96-well microplates (10,000 cells per well), incubated overnight and then exposed in three replicates to the dilutions of tested drugs for 3, 6 and 24 h. Neutral red (0.5 mg/mL culture media) was then added to each well and the microplate was incubated for 1 h. Medium was removed and cells lysed with 1% acetic acid in 50% ethanol and absorbance at 570 nm was measured (only viable cells accumulated neutral red).

Tissue models. RHE and HOE were provided by SkinEthic Laboratories (Nice, France). Upon receipt of the tissues (grown in the 24 well plate format), culture inserts were removed from the nutrient gel and transferred under aseptic conditions into a new sterile 24 well

plate (Corning Inc., Corning, N.Y., USA) containing 1.5 ml of a maintenance medium provided by the manufacturer [38]. Tissues were then incubated at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO₂. After 48 h, the maintenance medium at the bottom of the reconstituted tissues was replaced by an assay (receptor) medium (phosphate buffered saline, PBS, 1.4 ml, pH 7.3) and the permeation tests were conducted.

Permeation studies. Drugs were applied in the form of the original solution as used during drug preparation and in two lower concentrations (20-fold and 100-fold diluted solutions prepared in the PBS; for actual concentrations see Tab. 1). In order to ensure stable experimental conditions, the drugs were applied in infinite doses (100 µl per 0.33 cm² of tissue surface) and the experiments were performed at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO₂. At selected time points (15, 30, 60, 120, 240, 360 min) aliquots (100 µl) of the receptor medium were collected and analyzed for the studied compounds by the ultra-performance liquid chromatography (UPLC) or atomic absorption spectrometry (AAS).

Chemical analyses. Determination of 5-fluorouracil, cyclophosphamide and doxorubicin was performed using Acquity UPLC system (Waters, Milford, MA)

equipped with photodiode array detector and C₁₈-reverse-phase column (BEH C18, 1.7 µm, 2.1 × 50 mm). Separation of each analyte was realised isocratically with mobile phase consisted of 7 mM phosphate buffer (pH = 4) and acetonitrile. The column temperature was 40 °C and the injection volume was 10 µl. Compounds were identified according to their retention time and quantifications were based on external standard calibrations. Chromatographic conditions for each analyte (mobile phase composition, flow rate, wavelength and analytical detection limits) are shown in Tab. 2. The limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were determined as the three-fold and ten-fold standard deviation, respectively, of the concentrations measured in blanks of diluted receptor medium (PBS). Cisplatin was determined by electrothermal atomic absorption spectrometry (Perkin-Elmer 3030/HGA 500) at 265.9 nm (bandwidth 0.7 nm). Prior to analyses, samples were diluted 1:4 (v/v) with MilliQ water. Samples (25 µl) were injected in pyrolytic graphite furnace. The LOD for analysis of cisplatin was 0.015 µg.ml⁻¹.

Histology. Reconstructed tissues (oral epithelium and skin epidermis) were histologically investigated in all experimental treatments. The samples were fixed

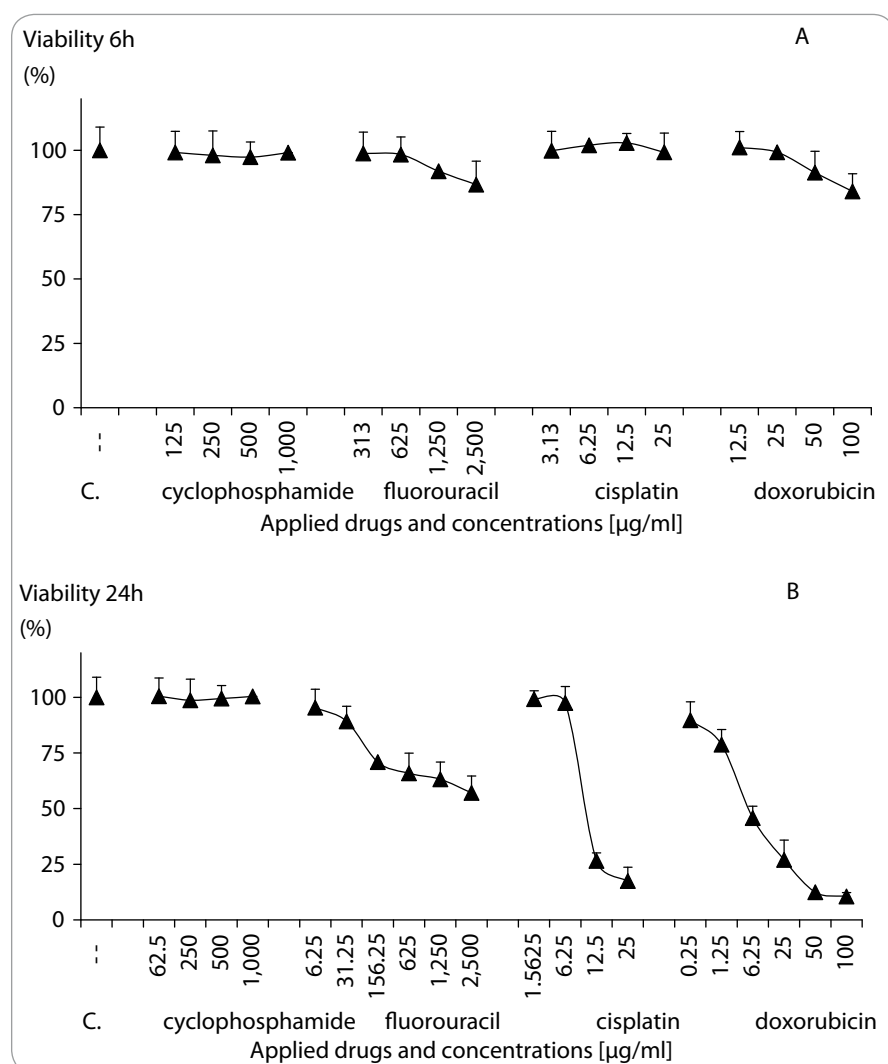


Fig. 1. Cytotoxic effects of studied drugs to HaCaT cell line after 6h (A) and 24h (B) exposures.

in 2.5% glutardialdehyde dissolved in 0.1 M cacodylate buffer (pH 7.2). After wash, the samples were dehydrated in a graded series of ethanol (solutions of 70% – 80% – 90% and 96% ethanol) and embedded in paraffin wax. The sections

of 4-micrometer thickness were cut with rotary microtome HM 360 (Zeiss, Germany). The sections were stained with haematoxylin and eosin following the staining protocol described in [39]. The histopathological changes were exami-

ned under the light microscope (Zeiss, Axioscope 2, Oberkochen, Germany) and evaluated (the thickness of proliferating layer, the occurrence of lysed and necrotic cells or disintegrated nuclei).

Data analyses. Repeated sampling of the receptor medium during the experiment resulted in the decrease of analyte mass permeated to the receiver well. Therefore, the values derived from the UPLC or AAS were corrected using the equation $M_t(n) = V_r C_n + V_s \sum C_m$ [40], where $M_t(n)$ is the current cumulative mass of the drug transported across the tissue at the time t , C_n represents the current concentration in the receiver medium and $\sum C_m$ denotes the summed total of the previous measured concentrations [$m = 1$ to $(n-1)$]; V_r is the volume of the receptor medium and V_s corresponds to the volume of the sample removed for analysis. After the data correction, the amounts permeated were plotted as a function of time and the maximal permeation rates J_{max} ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) were determined from Fick's law of diffusion: $J_{max} = dQ_t / A dt$, where J_{max} is diffusive flux calculated from the slope of the steepest part of permeation plott, dQ_t is the change in quantity of the drug passing through the tissue, A is the surface area and dt is the change in time. The permeability coefficients were calculated according to [41]: $P = J / C_i$, where J is a flux calculated from the linear portion of the profile and C_i is the concentration of drug in the donor solution. Due to technical limitations, permeation experiments were performed in two replicates. The results of both individual treatments are presented to demonstrate variability. For cytotoxicity studies with HaCaT cells, three replicate experiments were con-

Tab 2. Analytical conditions for cytotoxic drugs analyzed by UPLC.

Compound	Mobile phase	Flow rate [ml.min ⁻¹]	RT [min]	Wavelength [nm]	Detection limit [μg.ml ⁻¹]
cyclophosphamide	phosphate buffer/ AcN (78:22)	0.5	1.1	195	0.2
doxorubicin	phosphate bufer/ AcN (76:24)	0.5	1.1	233	0.03
fluorouracil	phosphate buffer	0.25	2.7	265	0.08

AcN = acetonitrile

ducted and the results are expressed as mean $\pm$ standard error.

Results

Prior to the tissue permeation studies, we investigated cytotoxic effects of the studied compounds towards the human HaCaT keratinocyte cell line *in vitro*. No toxic effects were observed within the first 3h (data not shown). Decrease in cell viability was observed at the highest tested concentrations of doxorubicin and fluorouracil after 6 hours (Fig. 1A). More pronounced dose-dependent effects were observed after 24h (Fig. 1B) for most compounds with the exception of cyclophosphamide, which is activated by biotransformation enzymes. Based on the 6h experiments, which are close to the real exposure scenarios, three application concentrations (Tab. 1) were selected for detailed permeation studies.

Three compounds (cyclophosphamide, cisplatin and fluorouracil) showed relatively high tissue permeation while the permeation by doxorubicin was rarely observed. Calculated permeation rates and permeability coefficients are in Tab. 3. The cumulative amounts of studied agents, which permeated through the studied tissues are presented in Fig. 2A (RHE) and Fig. 2B (HOE).

Although preliminary *in vitro* studies with HaCaT cells showed minor toxic effects, histology investigations (Fig. 4) revealed that higher doses of selected

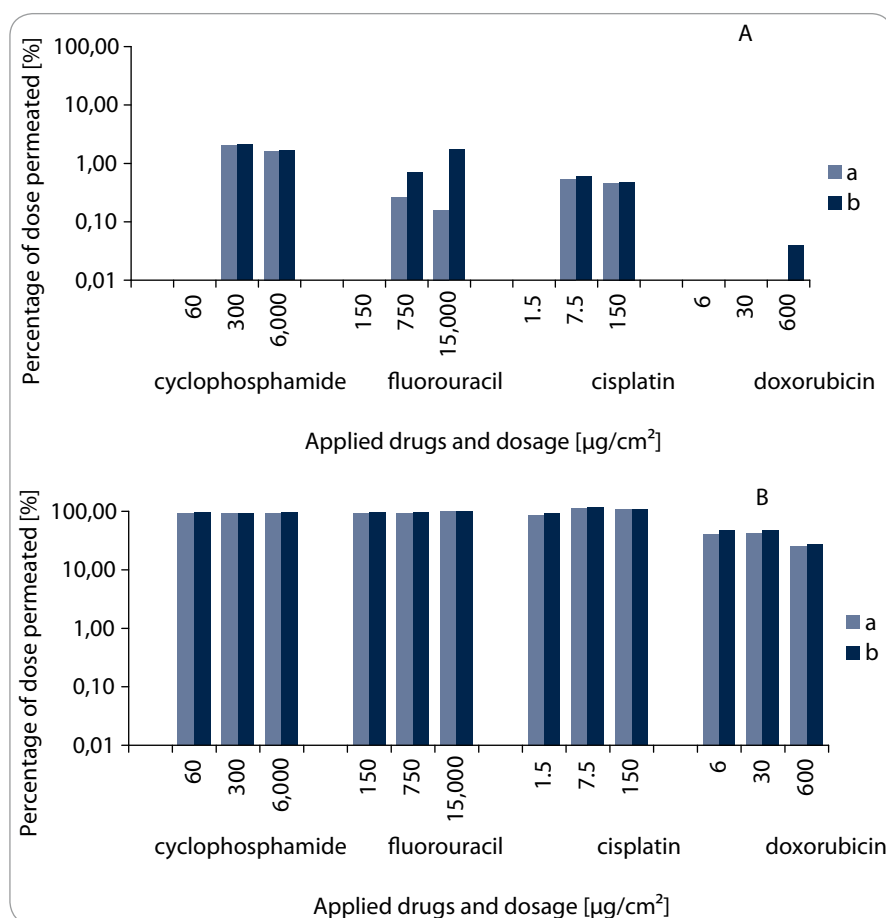


Fig 2. Permeation of antineoplastic drugs through reconstituted human epidermis (panel A) and oral epithelium (panel B). Presented are percentage [%] of the application dose determined in the receptor solution after 6 hours of the test duration (a,b – results of the two replicated experiments).

drugs (cyclophosphamide, fluorouracil and doxorubicin) caused cytotoxicity

in the studied tissues. Cisplatin (used in lower doses in comparison with other

Tab 3. Maximum experimental permeation rates $J_{\max}$ and permeability coefficients P of the studied drugs observed at three different concentrations (C_1 – C_3 ; for actual concentrations see Tab 1). Values observed in two replicated variants are presented.

	$J_{\max}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]			$P \times 10^3$ [$\text{cm}\cdot\text{h}^{-1}$]		
	C_1	C_2	C_3	C_1	C_2	C_3
Reconstructed human epidermis						
cyclophosphamide	n.a. ^a	2/2	24/30	n.d. ^b	1.44/1.48	1.19/1.22
fluorouracil	n.a. ^a	0.8/1.4	10/69	n.d. ^b	0.31/0.57	0.20/0.94
cisplatin	0.01/0.3	0.02/0.02	0.2/0.2	n.d. ^b	n.d. ^b	0.26/0.27
doxorubicin	n.a. ^a	n.a. ^a	0.1/n.a. ^a	n.d. ^b	n.d. ^b	0.03/n.d. ^b
Human oral epithelium						
cyclophosphamide	18/19	96/105	2,093/2,217	84/92	80/83	91/91
fluorouracil	67/79	366/753	8,799/9,111	89/104	93/n.d. ^b	176/182
cisplatin	0.7/0.8	5/5	95/97	98/109	162/175	148/149
doxorubicin	0.6/0.9	2.7/3.2	30/43	20/24	21/23	13/14

n.a.^a – not available, permeated amount under limit of detection

n.d.^b – not defined, linear portion of permeation curve did not recognised

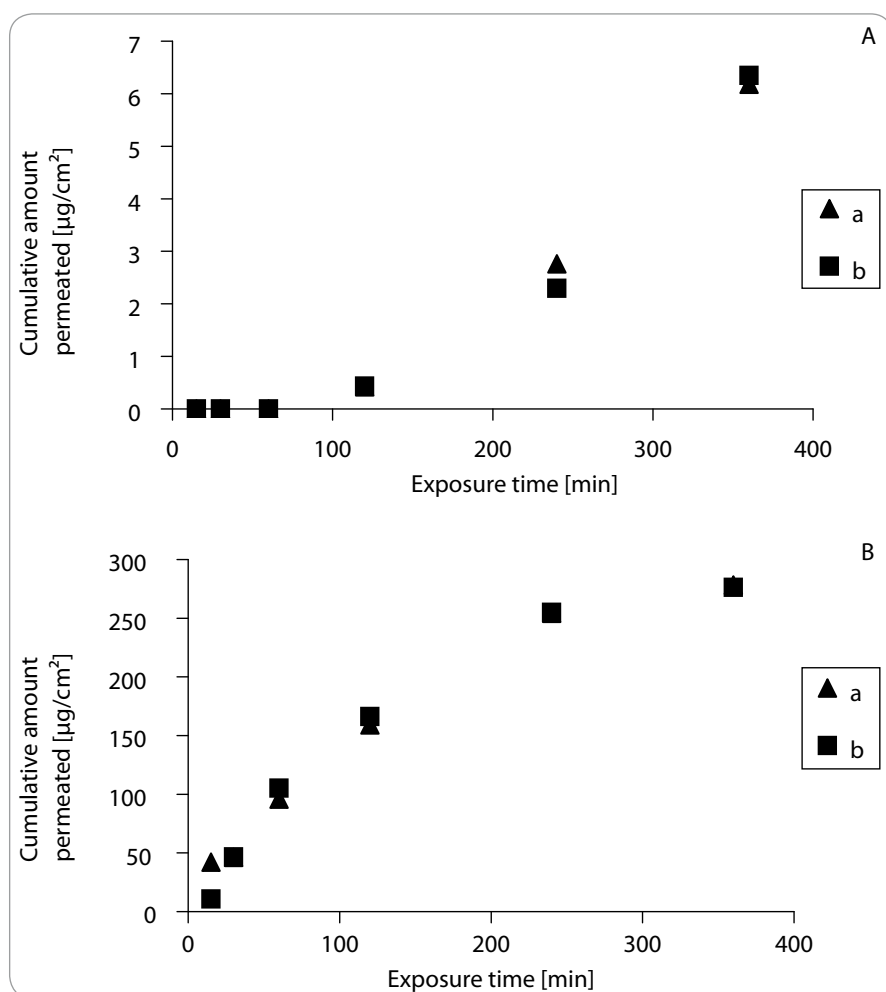


Fig. 3. Kinetics (15 min – 6 h) of the permeation of cyclophosphamide dosed at 300 µg/cm² (variant C₂) through reconstructed human epidermis (A) and oral epithelium (B). Results of both replicated variants (a,b) are presented.

agents) had generally lower cytotoxic effects.

Kinetics of the permeation depended on the tissue type. RHE model revealed short lag times after which the low linear increase of drug concentration in the receptor fluid was observed (see Fig. 3A). In contrast, no lag times were observed at HOE model. Instead, high permeation rates were seen during the first three hours followed by the period of successive decrease in permeation rate related to the decrease in the drug depot in the donor medium (see Fig. 3B).

Discussion

Historically, dermal uptake was not considered an important exposure route to chemicals but some compounds were lately shown to overcome the skin bar-

rier fast and in great amounts [42]. With the exception of few model compounds, there is only little information on the percutaneous absorption of hazardous chemicals including the antineoplastic cytotoxic drugs.

According to calculated permeation coefficient, RHE was most permeable by cyclophosphamide ($P_{\max} = 1.2 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$) followed by fluorouracil ($P_{\max} = 0.9 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$). Considering the highest doses applied, which simulated concentrations handled by pharmacy staff during the drug preparation, permeation rates reached up to 30 and 69 µg.cm⁻².h⁻¹ at cyclophosphamide and fluorouracil respectively (Tab. 3). Unfortunately, recording the equivalent permeation at the lowest doses was under the analytical detection limits.

Permeation of cyclophosphamide and fluorouracil through RHE might be related to apparent epidermis cytotoxic damage observed at these experiments (see Fig. 4B; melted or corroded stratum corneum and other effects observed in lower layers of epidermis such as smaller amounts of hypertrophic cells or cells with degenerate nucleus or thickened stratum spinosum layer). Interestingly, relatively high tissue permeation showed also cisplatin ($P_{\max} = 0.3 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$), which was applied in lower doses (Tab. 2) inducing no pathological changes on RHE.

Although the epidermis permeation by doxorubicin was observed sporadically (Fig. 2A), histology showed cytotoxic effects towards epidermal layers including deformations of the cell shape, cell lyses and broader tissue damage (individual layers of the epithelium including stratum corneum appeared thinner compared to the non-exposed control tissue, Fig. 4C). These deformations might possibly create a barrier, which limited doxorubicin skin permeation. Limited permeation of doxorubicin can be also related to its relatively high molecular weight (MW = 544). Skin absorption of substances with MW > 500 was repeatedly discussed [43,44].

In comparison with the epidermis, much higher transfer was observed in the experiments with oral epithelium, which was readily permeable for cisplatin, cyclophosphamide and fluorouracil ($P > 90 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$). Regardless of the initial concentration, almost 100% of the applied dose permeated the tissue (Fig. 2B). Actually, the permeation was so high that the results can be underestimated due to the significantly decreasing concentration of the drugs in the donor medium. Although *in vitro* experiments with HaCaT cells indicated minor toxic effects, reconstructed oral epithelium was significantly lysed after higher exposure doses of cyclophosphamide and fluorouracil (Fig. 4E). Approximately 20–40% of the doxorubicin doses permeated through HOE and cell nuclei lyses and tissue necroses were observed (similarly to the skin epidermis, Fig. 4F).

To our best knowledge, our investigations provide some of the first expe-

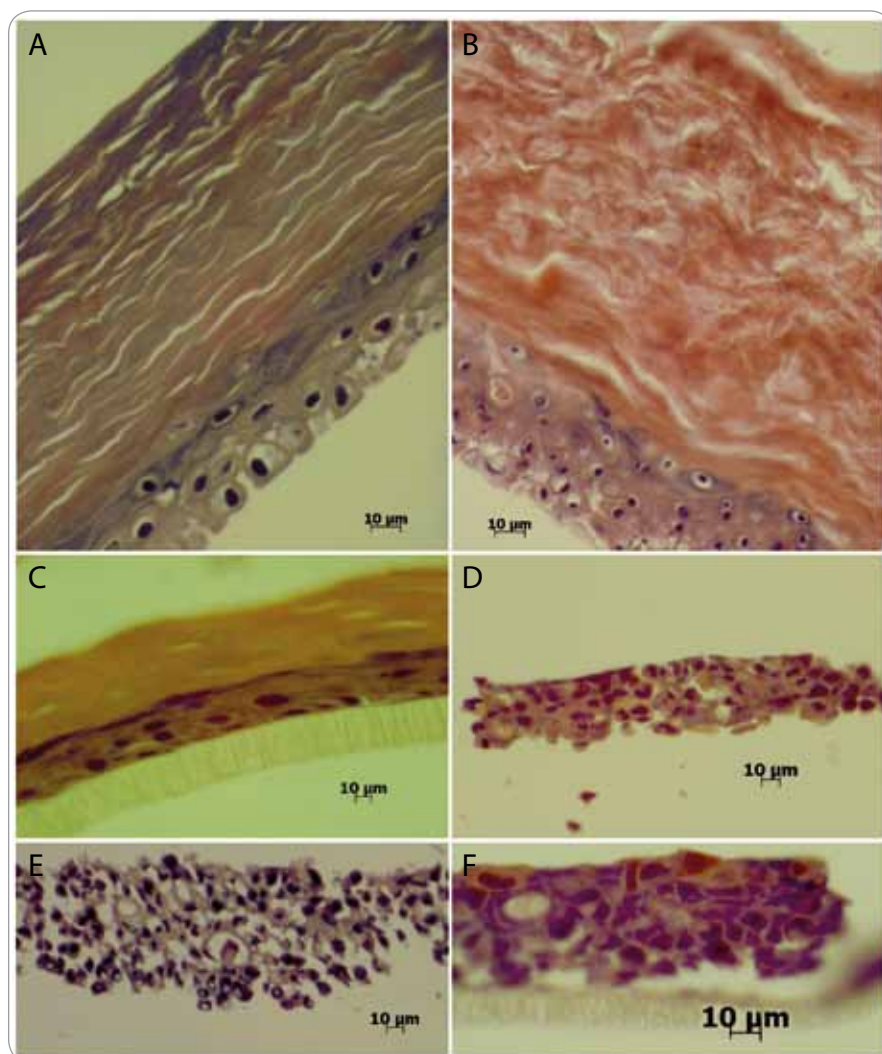


Fig. 4. Histology of the reconstructed human epidermis (A–C) and oral epithelium (D–F) after the permeation study.

A – control epidermis; **B** – epidermis after exposures to higher doses of cyclophosphamide and fluorouracil (apparently melted or corroded stratum corneum); **C** – deformed skin epidermal layers and cell lyses after exposures to doxorubicin; **D** – control oral epithelium; **E** – lysed oral tissue after exposures to cyclophosphamide and fluorouracil; **F** – oral epithelia damaged by doxorubicin.

rimental results on the cytotoxic drug permeability through reconstructed human epidermis and oral epithelium. We have shown that all studied anti-neoplastic drugs can pass fast through oral epithelium. Also the permeation through skin epidermis can not be ruled out, although the stratum corneum provides efficient protection and makes the permeation slower. Permeability coefficients of polar drugs with low molecular weight are close to or exceed $1 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$ and they can be recognised as compounds with significant skin

penetration [44]. We are aware that two replicates investigated in the present study could not provide statistically fully robust results. In spite of the technical limitations, our study demonstrated very good concordance between both replicated treatments, and the results may further be used for example for exposure modelling using pharmacokinetic models [45].

Previous study demonstrated dermal uptake of cyclophosphamide after examination of urine in volunteers, to whom the drug solutions was applied topically

[46]. Another study performed with experimental animals compared cumulative excretion of non-metabolized cyclophosphamide following various routes of administration including intratracheal, dermal, oral and intravenous [32]. In that study, cumulative excretion of cyclophosphamide reached 3–7% of the applied dose after 96 hours, regardless of the application form [32]. The observation, that excretion rate after dermal administration did not vary substantially from oral or intravenous administration, predicts that compounds with permeability coefficients around $1 \times 10^{-3} \text{ cm.h}^{-1}$ can be absorbed up to 100% of the administered dose.

Comparison with the literature is possible also for fluorouracil, which topical administration has been studied in relation to the treatment of psoriasis, actinic keratosis and premalignant and/or malignant conditions of the skin [47]. Previously reported permeability coefficients for fluorouracil varied from 10^{-5} to $10^{-4} \text{ cm.h}^{-1}$ [47–50]. Tissue permeability measured in our study ($P_{\text{max}} = 9.4 \times 10^{-4} \text{ cm.h}^{-1}$) is particularly well comparable with the permeability of full-thickness rat skin ($P = 6.7 \times 10^{-4} \text{ cm.h}^{-1}$) observed by López et al (1996). Based on this agreement we consider the RHE models to be a suitable and appropriate system for percutaneous permeation testing bringing result comparable to other commonly used experimental systems.

Conclusions

In the present study, all evaluated anti-neoplastic drugs were able to permeate through HOE and RHE but the efficiency of the barrier function of the two tissues varied. Stratum corneum at the epidermis was confirmed a major barrier for permeation. The permeation through thin and hydrated epithelium was relatively easy and fast (up to 100% of the applied dose for hydrophilic drugs during the first 6 hours), while the permeation through more differentiated skin epidermis was much slower. Two of the most frequently used drugs, i.e. cyclophosphamide and fluorouracil penetrated most efficiently, which indicates higher risk of occupational exposure to these

compounds. Working conditions in hospital pharmacies with centralized preparation of cytotoxic drugs are usually controlled and workers are well protected. However, there are many hospitals without centralized preparation, where the drugs are prepared by nurses in non-controlled working environment, which may pose higher risk of self-contamination. In addition, nurses and custodians may also be exposed through handling of bed sheets, excrements or vomits of treated patients. Our study brings new insights into the toxicokinetics of widely used antineoplastic agents, and the results may further serve for exposure modelling and critical risk assessment of these hazardous drugs.

Acknowledgement

Authors acknowledge valuable comments on the manuscript from Ass. Prof. D. Valík, MD, Ph.D., from Masaryk Memorial Cancer Institute.

References

- Ensslin AS, Huber R, Pethran A et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: Urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70(3): 205–208.
- Hessel H, Radon K, Pethran A et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs – evaluation by the micronucleus assay. *Mutat Res* 2001; 497(1–2): 101–109.
- Pethran A, Schierl R, Hauff K et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: Monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(1): 5–10.
- Schneider T, Cherrie JW, Vermeulen R et al. Dermal exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(7): 493–499.
- Sessink PJM, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers – evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf* 1999; 20(4): 347–359.
- Turci R, Sottani C, Spagnoli G et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: A review of analytical methods. *J Chromatogr B* 2003; 789(2): 169–209.
- Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K et al. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J Occupat Health* 2006; 48(6): 517–522.
- Kiffmeyer T, Kube C, Opiolka S et al. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. *The Pharmaceutical Journal* 2002; 268: 331–337.
- Minoia C, Turci R, Sottani C et al. Application of high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998; 12(20): 1485–1493.
- Sessink PJM, Vandekerckhof MCA, Anzion RBM et al. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians – is skin absorption an important exposure route. *Arch Environ Health* 1994; 49(3): 165–169.
- Odráška P, Gorná L, Doležalová L et al. Monitoring povrchové kontaminace cytotoxickými léčivými v nemocničních lékárnách České republiky. *Ceska Slov Farm* 2009; 58(5–6): 225–229.
- Doležalová L, Odráška P, Gorná L et al. Studium kontaminace pracovišť a profesionální expozice zdravotnických pracovníků zajišťujících přípravu a aplikaci protinádorových léčiv. *Prac Lek* 2009; 61(3): 117–122.
- Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R et al. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(7): 551–560.
- Mason HJ, Blair S, Sams C et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg* 2005; 49(7): 603–610.
- Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH et al. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital – environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64(2): 105–112.
- Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78(5): 403–412.
- Nygren O, Gustavsson B, Strom L et al. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg* 2002; 46(6): 555–557.
- Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. Mutagenicity of Anticancer Drugs* 1996; 355(1–2): 253–261.
- Mader RM, Rizovski B, Steger GG et al. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health* 1996; 51(4): 310–314.
- Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70(3): 209–214.
- Sessink PJM, Timmersmans JL, Anzion RBM et al. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil – determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. *J Occup Environ Med* 1994; 36(1): 79–83.
- Sessink PJM, Cerna M, Rossner P et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1994; 309(2): 193–199.
- Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(6): 354–365.
- Connor TH. Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(23): 2450–2453.
- Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R et al. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(6): 547–556.
- Doležalová L, Odráška P, Gorná L et al. Studie evaporace vybraných cytostatik a propustnosti ochranných rukavic v rámci výzkumu profesní zátěže zdravotnických pracovníků exponovaných cytotoxickým protinádorovým léčivům (projekt cyto). *Klin Onkol* 2009; 22(5): 218–222.
- McDevitt JJ, Lees PSJ, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Environ Med* 1993; 35(1): 57–60.
- Poet TS, McDougal JN. Skin absorption and human risk assessment. *Chem Biol Interact* 2002; 140(1): 19–34.
- Moody RP, Nadeau B. *In vitro* dermal absorption of pesticides: VI. *In vivo* and *in vitro* comparison with the organophosphorus insecticide diazinon in rat, guinea pig, human and tissue-cultured skin. *Toxicol In Vitro* 1994; 8(6): 1213–1218.
- Moody RP, Nadeau B, Chu I. *In vivo* and *in vitro* dermal absorption of benzo[a]pyrene in rat, guinea pig, human and tissue-cultured skin. *J Dermatol Sci* 1995; 9(1): 48–58.
- Wellner T, Lüersen L, Schaller KH et al. Percutaneous absorption of aromatic amines – a contribution for human health risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(6): 1960–1968.
- Sessink PJM, Vandenbroek PHH, Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion in rats after intratracheal, dermal, oral and intravenous administration of cyclophosphamide. *J Appl Toxicol* 1991; 11(2): 125–128.
- Diembeck W, Beck H, Benesch-Kieffer F et al. Test guidelines for *in vitro* assessment of dermal absorption and percutaneous penetration of cosmetic ingredients. *Food Chem Toxicol* 1999; 37(2–3): 191–205.
- Gysler A, Königsmann U, Schafer-Korting M. Tridimensional skin models recording percutaneous absorption. *ALTEX* 1999; 16(2): 67–72.
- Netzlaff F, Lehr C-M, Wertz PW et al. The human epidermis models episkin®, skinethic® and epiderm®: An evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity, and substance transport. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 60(2): 167–178.
- Garcia N, Doucet O, Bayer M, et al. Characterization of the barrier function in a reconstituted human epidermis cultivated in chemically defined medium. *Int J Cosmet Sci* 2002; 24: 25–34.
- Babich H, Borenfreund E. Applications of the neutral red cytotoxicity assay to *in vitro* toxicology. *Altern Lab Anim* 1990; 18: 129–144.
- Roguet R, Cohen C, Dossou KG et al. Episkin, a reconstituted human epidermis for assessing *in vitro* the irritancy of topically applied compounds. *Toxicol In Vitro* 1994; 8(2): 283–291.
- Richardson KC, Jarett L, Finke EH. Embedding in epoxy resins for ultrathin sectioning in electron microscopy. *Stain Technol* 1960; 35(6): 313–323.
- Frum Y, Khan GM, Sefcik J et al. Towards a correlation between drug properties and *in vitro* transdermal flux variability. *Int J Pharm* 2007; 336(1): 140–147.
- Zhao L, Fang L, Xu Y et al. Transdermal delivery of penetrants with differing lipophilicities using o-acylmenthol derivatives as penetration enhancers. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69(1): 199–213.
- Wester RC, Maibach HI, Sedik L et al. Percutaneous absorption of pentachlorophenol from soil. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 20(1): 68–71.
- Lademann J, Richter H, Jacobi U et al. Human percutaneous absorption of a direct hair dye comparing *in vitro* and *in vivo* results: Implications for safety assessment and animal testing. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(6): 2214–2223.
- Oppl R, Kalberlah F, Evans PG et al. A toolkit for dermal risk assessment and management: An overview. *Ann Occup Hyg* 2003; 47(8): 629–640.
- Reddy MB, McCarley KD, Bunge AL. Physiologically relevant one-compartment pharmacokinetic models for skin. 2. Comparison of models when combined with a systemic pharmacokinetic model. *J Pharm Sci* 1998; 87(4): 482–490.
- Hirst M, Mills D, Tse S et al. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1984; 323(8370): 186–188.
- Singh BN, Singh RB, Singh J. Effects of ionization and penetration enhancers on the transdermal delivery of 5-fluorouracil through excised human stratum corneum. *Int J Pharm* 2005; 298(1): 98–107.
- López A, Morant MJ, Guzmán D et al. Skin permeation model of phenylalkylcarboxylic homologous acids and their enhancer effect on percutaneous penetration of 5-fluorouracil. *Int J Pharm* 1996; 139(1–2): 205–213.
- Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid protein partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm Res* 1991; 8(1): 17–24.
- Yamane MA, Williams AC, Barry BW. Effects of terpenes and oleic acid as skin penetration enhancers towards 5-fluorouracil as assessed with time – permeation, partitioning and differential scanning calorimetry. *Int J Pharm* 1995; 116(2): 237–251.

Dynamika vývoja psychosociálnej záťaže prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka: klinický úspech s psychosociálnymi dôsledkami

The Dynamics of Psychosocial Burden Development in Breast Cancer Survivors: Clinical Success with Psychosocial Consequences

Bencová V.¹, Bella V.¹, Švec J.²

¹ I. onkologická klinika Lekárskej fakulty UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

² Onkologická klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východisko: U včasných foriem karcinómu prsníka priniesla modifikovaná radikálna mastektómia (MRM) i semi-konzervatívna prsník-záchovná chirurgia (BCS – Breast Conserving Surgery, lumpektómia, kvadrantektómia) ekvivalentné klinické výsledky. Na druhej strane – bez ohľadu na rozsah chirurgickej intervencie – je kvalita života a pravdepodobne i priemerná doba prežívania pacientok negatívne ovplyvnená obavami z rekurencie nádorovej choroby a dôsledkami agresívnej terapie, ktoré vyvolávajú epizódy anxiózy, depresie a frustrácie sprevádzané kognitívnymi, emocionálnymi a behaviorálnymi poruchami v oblasti ich fyzikálnej, rodinnej, sexuálnej a sociálnej funkčnosti. Cieľom našej štúdie bolo analyzovať dynamiku vývoja psychosociálnej záťaže a kvalitatívne zmeny jej symptomatológie u prežívajúcich pacientok jeden a tri roky po MRM verus BCS. **Metódy:** K posúdeniu miery psychosociálnej morbidity u operovaných pacientok boli použité štandardizované dotazníky Európskej organizácie pre výskum a liečenie rakoviny – dotazník EORTC QLQ-C30.3 (Quality of Life-C.30.3) a jeho modul EORTC QLQ-BR23, poskytnuté touto medzinárodnou organizáciou v slovenskej verzii. Analýzy boli prevedené v dvoch ramenách pacientok jeden a tri roky po MRM vs BCS. **Výsledky:** Skóre kvality života pacientok 1 rok po MRM i po BCS sa pohybovalo v nízkych číslach (2–4, veľmi zlá – znesiteľná). Tri roky po operácii 78% pacientok po BCS skórovalo v rozpätí 5–6 (dobrá – veľmi dobrá) až 22% pacientok udávalo nízke skóre kvality života porovnateľné so skupinou pacientok po MRM. Kým psychosociálna záťaž a prejavy rizikového behaviorálneho profilu pretrvávajú u pacientok po MRM v plnom rozsahu aj tri roky po operácii, pacientky prežívajúce tri roky po BCS trpia zvýšenou emocionálnou dysfunkciou. **Záver:** Posun kvality a intenzity symptómov psychosociálnej morbidity pacientok 3 roky po BCS si vyžaduje zvláštnu pozornosť na mimo nemocničnú psychosociálnu intervenciu a psychosociálnu prevenciu vzhľadom na negatívny dopad pretrvávajúcej a meniacej sa psychosociálnej záťaže na kvalitu života a prežívajúcich pacientok a dĺžku trvania remisie nádorového ochorenia.

Kľúčové slová

karcinóm prsníka – prežívanie – psychosociálna morbidita – kvalita života – psychosociálna 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.



PhDr. Viera Bencová, PhD.

I. Onkologická klinika LF UK
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: jsvec@ousa.sk

Obdrženo/Submitted: 3. 12. 2010

Přijato/Accepted: 10. 1. 2011

Summary

Backgrounds: Modified radical mastectomy (MRM) and breast-conserving surgery (lumpectomy, quadrantectomy – BCS) have shown equivalent clinical outcome in early stage breast cancer. On the other hand, quality of life and, probably, survival time of these patients are negatively influenced by fear of cancer recurrence, leading to episodes of anxiety, depression, and frustration, and, subsequently, physical, marital, sexual, and social functioning disorders. The aim of the present study was to analyze the dynamics and qualitative changes in psychosocial morbidity outcomes in breast cancer survivors one and three years after MRM versus BCS. **Methods:** A survey evaluating psychosocial morbidity of patients was performed by distributing Slovak version of the standardised EORTC-QLQ-C30:3 and EORTC-QLQ-BR23 questionnaires provided by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. The survey was performed in both arms of breast cancer patients surviving one and three years after MRM versus BCS. **Results:** Patients surviving one year post MRM or BCS scored their quality of life rather low (2–4, very bad – acceptable), while 78% patients surviving three years after BCS scored considerably higher (5–6, good – very good). However, 22% of patients in this arm considered their quality of life bad, scoring comparably with patients in the MRM arm. While psychosocial burden and behavioural risk profile remain fully expressed in MRM-treated breast cancer patients three years post surgery, the patients surviving three years after BCS suffer from significant emotional dysfunction. **Conclusion:** The shift in the quality and intensity of psychosocial dysfunction symptoms in breast cancer patients surviving three years after BCS requires greater attention related to the need for appropriate community-based psychosocial interventions and psychosocial prevention due to the negative impact of continuing and even accelerated psychosocial distress on the quality of life of surviving patients and remission period of the malignant disease.

Key words

breast cancer – survival – psychosocial morbidity – quality of life – psychosocial intervention

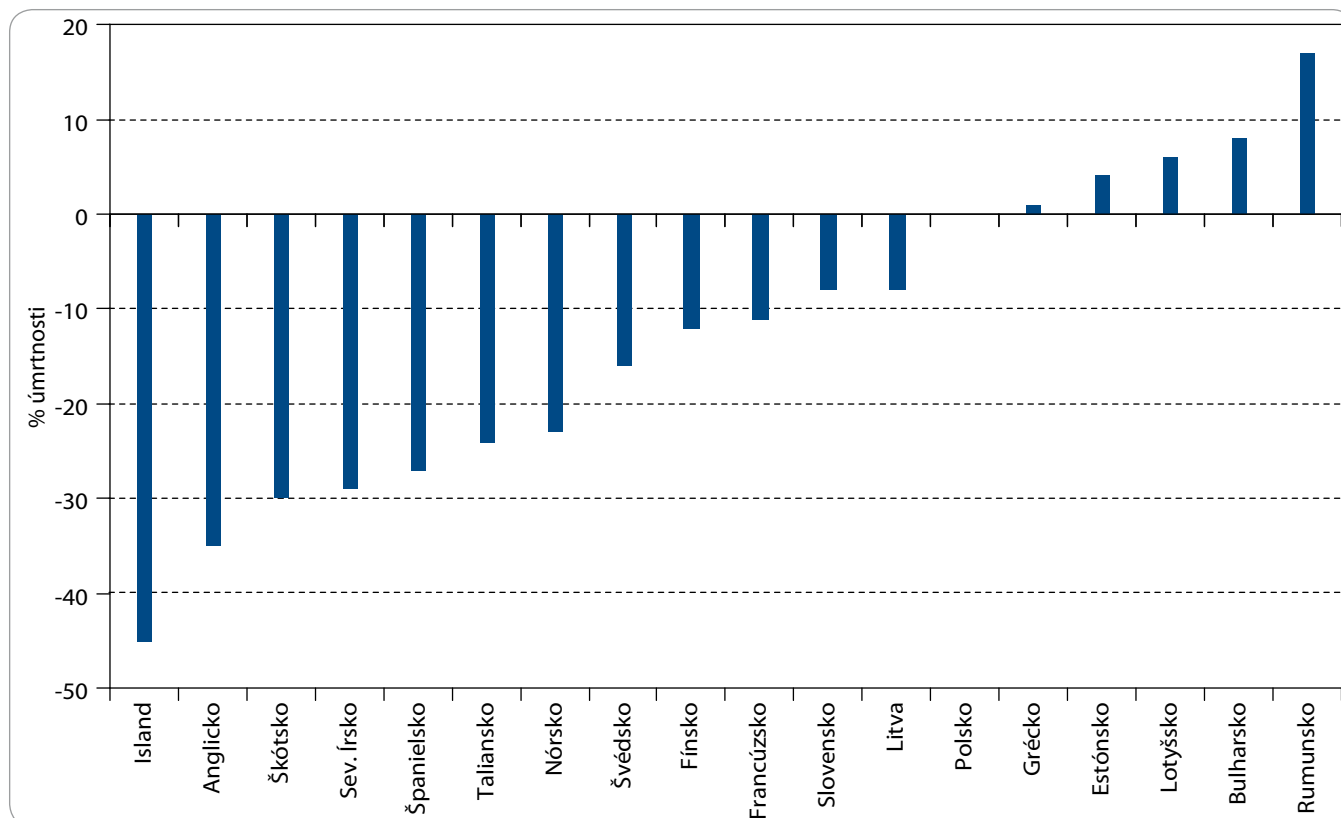
Úvod

Kumulatívne údaje o incidencii malígnych ochorení a o mortalite onkologických pacientov, ako i údaje o prežívaní pacientov s diagnózou rakoviny, ktorí sa podrobili komplexnej kuratívnej liečbe

v ostatných dvadsiatich rokoch, poukazuje na pozitívne trendy a pokrok v klinickom manažmente týchto vážnych život ohrozujúcich ochorení v krajinách vyspelej Európy. Napriek vzostupnej tendencii výskytu malígnych ochorení

vo väčšine európskych štátov klesá mortalita a zároveň stúpa počet osôb, ktoré prežívajú s diagnózou nádorovej choroby viac ako päť rokov [2].

Ďaleko najčastejšou formou nádorovej choroby u žien a druhou najčastejšou



Obr. 1. Percentuálne zmeny mortality pacientok s karcinómom prsníka v 18 krajinách Európy v období rokov 1998–2006 podľa štatistiky WHO. Podľa [2].

šou chorobou (po karcinóme hrubého čreva) v populácii je karcinóm prsníka. Aj v prípade marmárneho karcinómu bol v Európe vrátane Slovenskej republiky zaznamenaný vzrast jeho incidence. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie však v ostatných dvoch desaťročiach pozorujeme v Európe pokles mortality pacientov s karcinómom prsníka (s výnimkou štyroch krajín – obr. 1) až o 45 % [3]. Výrazný pokrok v poklese mortality na marmárny karcinóm sa dosiahol vďaka skvalitneniu screeningu včasných štádií nádoru po zavedení ultrasonografických a mamografických vyšetrení do rutínnej klinickej praxe, a vďaka pokroku v metodológii a stratégii protinádorovej liečby [2,16,17].

Napriek tomu, že štatistické údaje o prežívaní pacientok s karcinómom prsníka sú menej presné, nedávne metaanalýzy prežívania priniesli relevantné údaje o tom, že päťročné prežívanie pacientok s liečeným karcinómom prsníka v Európe dosahuje v relácii k rozsahu a agresivite ochorenia 65–82 %. Zmeny v mortalite prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka v 20 krajinách Európy v rozpätí rokov 1989–2006 (obr. 1), analyzované na základe WHO štatistických dát z roku 2008 potvrdzujú celkový pokles mortality na toto zhubné ochorenie vo väčšine európskych štátov v rozpätí 8–45 % [4]. Z pacientov, ktorí prežívajú kritické päťročné obdobie po liečbe všetkých typov malígnych nádorových ochorení tvorí podiel pacientok s karcinómom prsníka v celosvetovom meradle až 23 % [9,20]. To znamená, že globálne musí každoročne 9,5 milióna žien čeliť diagnóze karcinómu prsníka a naučiť sa žiť s touto progresívnou chorobou aj v bezrelapsovom štádiu po absolvovaní zaťažujúcej a často mutilačnej kuratívnej liečby [18]. Na Slovensku pri ročnom náraste novodiagnostikovaných marmárných karcinómov o viac ako 2000 (2 198 prípadov v roku 2006 – 17,7 % všetkých novodiagnostikovaných malignomov [23]) stúpa každoročne počet prežívajúcich pacientok najmenej o 1 200 dispenzarizovaných osôb. V časovej dimenzii piatich rokov u nás tak pribúda viac ako 6 000 prežívajúcich pacientok, ktorým utrpenie z diagnózy a liečby karcinómu prs-

níka nekončí. V bezrelapsovom období sa pacientky musia vyrovnávať s dôsledkami agresívnej i semi-radikálnej prsník-zachováajúcej chirurgickej liečby (bolest, asymetria prsníkov, fibróza ramena, edém hornej končatiny) a následnej adjuvantnej cytodeštrikčnej terapie (únava, nespavosť, slabosť). Psychosociálnu záťaž navyše potencuje strach z rekurencie nádorovej choroby, pocit straty ženskosti, bezmocnosti a osamelosti, zmeny v sexuálnej sfére, zníženie fyzickej, rodinnej a sociálnej funkčnosti. Napriek tomu, že časť pacientok sa vyrovnáva so svojim ochorením a pozitívne ochoreniu vzdoruje, u veľkého podielu prežívajúcich pacientok sa v dôsledku psychosociálnej záťaže vyvíja behaviorálny rizikový profil, ktorý znižuje celkovú kvalitu života prežívajúcich pacientok a ktorý ústi do sociálnej izolácie, apatie, straty záujmu o život a o jeho náplň.

Doterajšie analýzy psychosociálnej morbidity sú zväčša zamerané na dve základné premenné: anxiodepresívne stavy vyplývajúce z diagnózy a liečby nádorovej choroby a prejavy poklesu funkčnosti v kognitívno-behaviorálnej sfére. Cieľom tejto štúdie bolo analyzovať mieru a dynamiku psychosociálnej morbidity a jej dôsledkov na kvalitu života prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka liečených modifikovanou radikálnou mastektómiou (MRM) alebo prsník-zachováajúcou chirurgickou liečbou (BCS) a následnou adjuvantnou rádioterapiou jeden a tri roky po chirurgickej liečbe formou štandardizovaného dotazníkového prieskumu.

Materiál a metódy

Pacientky

Do súboru bolo zaradených a hodnotených celkom 125 pacientok s karcinómom prsníka prežívajúcich v bezrelapsovom období 1–3 roky. Skupinu pacientok po MRM (T2b–T3) tvorilo 47 pacientok (vekový priemer 53,5 rokov $\pm$ 17,0 rokov), do skupiny pacientok po BCS (Tis–T2a) bolo zaradených 78 pacientok (vekový priemer 51,4 rokov $\pm$ 14,9 rokov). Pre zachovanie relatívnej homogenosti súboru boli zo štúdie vylúčené 2 pacientky s diagnostikovanou vážnou komorbiditou, ako aj

2 pacientky, ktoré sa podrobili semi-radikálnej liečbe (lumpektómia, kvadrantektómia) a následnej MRM pre rekurenciu ochorenia. Štúdia bola povolená Etickou komisiou a riaditeľstvom pracoviska a bola prevedená na základe informovaného súhlasu pacientok. Hodnotenie miery psychosociálnej záťaže a kvality života prežívajúcich pacientok 1 rok ($\pm$ 3,7 mesiacov) a 3 roky ($\pm$ 4,2 mesiacov) po ukončení liečby bolo analyzované pomocou štandardizovaných verifikovaných dotazníkov.

Dotazníky

K štúdii boli použité štandardizované dotazníky Európskej organizácie pre výskum a liečenie nádorov (EORTC) vydané touto medzinárodnou organizáciou v oficiálnej slovenskej verzii. 125 pacientok v dvoch ramenách štúdie zodpovedalo otázky v dotazníkoch počas pravidelných kontrolných vyšetrení na mammologickej ambulancii tunajšieho pracoviska. EORTC QLQ-C30.3 dotazník [1] obsahuje otázky zamerané na päť funkčných škál, ktoré hodnotia fyzikálnu, rodinnú, emocionálnu, kognitívnu a sociálnu funkčnosť, tri funkčné škály zamerané na klinickú symptomatológiu a samostatnú 7-bodovú škálu hodnotiacu celkovú a na chorobu viazanú kvalitu života onkologických pacientov. Dotazník EORTC QLQ-B23 [24] je modulom predchádzajúceho dotazníka určeného pre pacientky s karcinómom prsníka, určený na hodnotenie nežiadúcich účinkov liečby a následných emocionálnych dysfunkcií. Oba dotazníky sú postavené na skórovaní aktuálnych pocitov psychosociálnej deteriorácie pacientok na štvorbodovej Likertovej škále (vôbec nie, trochu, dosť, veľmi). Kalkulácia hrubého skóre, lineárnej transformácie do škály 1–100 a štatistického hodnotenia boli prevedené podľa EORTC QLQ-C30.3 manuálu a validita výsledkov bola štatisticky verifikovaná.

Výsledky

Kvalita života prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka

Porovnanie celkovej kvality života pacientok s karcinómom prsníka prežívajúcich 1 a 3 roky po MRM alebo BCS skórovanej na 7-bodovej škále (veľmi

zlá – výborná) ilustruje obr. 2. Analýza skóre kvality života prežívajúcich pacientok v oboch ramenách štúdie ukázala, že u pacientok prežívajúcich 3 roky po mastektómii sa kvalita života zásadne nezmenila oproti jednoročnému prežívaniu: Tieto pacientky zhodne hodnotia kvalitu svojho života za veľmi zlú až znesiteľnú (skóre 1–5, priemer 3,7 vs 3,5 SD 0,14, p NS). Rovnaké skóre kvality života udávajú i pacientky prežívajúce s liečeným karcinómom prsníka 1 rok po zachovnej chirurgickej liečbe (lumpektómia, priemer 3,4). V skupine

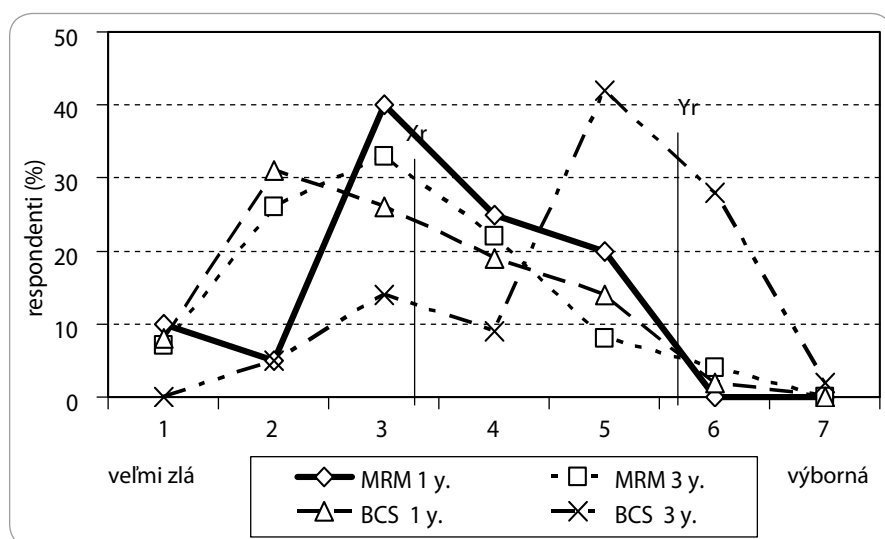
78 % pacientok prežívajúcich 3 roky po BCS došlo k výraznému zlepšeniu celkovej kvality života v rozpätí skóre 4–6 (skôr dobrá až veľmi dobrá, priemer 5,6 SD 1,20, p < 0,05). Naproti tomu 22 % prežívajúcich žien po BCS skórovala podstatne nižšie a hodnotila kvalitu svojho života ako skôr zlú (skóre 2–4, priemer 3,5 SD 1,41 p < 0,001).

V celom súbore žiadna z pacientok bez ohľadu na rozsah chirurgického výkonu a časovej závislosti od ukončenia liečby nehodnotila kvalitu svojho života ako výbornú (skóre 7).

Psychosociálne determinanty kvality života prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka

Porovnanie psychosociálnej záťaže pacientok jeden rok po MRM verus BCS podľa emocionálnych parametrov zodpovedá nízkemu skóre kvality života oboch týchto skupín žien (tab. 1). Výnimkou sú parametre sexuálnej funkčnosti, pocitov straty ženskosti, obavy zo straty práce a pocitov neistoty, osamelosti a obavy z budúcnosti, ktoré sú výraznejšie u prežívajúcich pacientok po MRM. Emocionálna dysfunkcia s prejavmi anxiety, nervozity, iritability, finančných obáv, ako i klinické symptómy – únava a bolesť, sú skórované podobne v skupine pacientok po MRM i po BCS. V období troch rokov prežívania po ukončení liečby dochádza u operovaných pacientok k divergencii symptómov psychosociálnej morbidity. Na rozdiel od prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka tri roky po MRM sa skóre všetkých ukazovateľov signifikantne nemení, pacientky tri roky po BCS skórovali signifikantne vyššie u ukazovateľov emocionálnych dysfunkcií – u anxiety, nervozity, iritability, osamelosti a obáv z budúcnosti.

Porovnanie pretrvávajúcich nežiaducich dôsledkov protinádorovej terapie a psychosociálnej dysfunkcie prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka jeden a tri roky po MRM verus BCR su-



Obr. 2. Variabilita kvality života prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka 1 a 3 roky po MRM vs BCS podľa skóre odpovedí dotazníku EORTC QLQ-C30.3.

Tab. 1. Skóre psychosociálnej dysfunkcie u prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka 1 a 3 roky po MRM vs BCS podľa odpovedí v dotazníku EORTC QLQ-C30.3. (lineárne skóre 1–100)

Symptóm	MRM 1 rok	BCS 1 rok	MRM 3 roky	BCS 3 roky	Pomer			
					MRM 3 roky/ MRM 1 rok	P	BCS 3 roky/ BCS 1 rok	P
anxieta, nervozita	50,0	36,6	53,3	73,3	1,06	NS	2,03	< 0,001
neistota	73,3	30,0	50,0	36,6	0,69	NS	1,02	NS
iritabilita	56,6	33,3	46,6	66,6	0,81	NS	2,0	< 0,001
finančné obavy	50,0	40,0	33,3	20,0	0,55	NS	0,2	< 0,001
únava	53,3	33,3	66,6	33,3	1,11	NS	1,0	NS
hrozba straty práce	15,0	6,0	2,7	10,0	0,15	< 0,05	1,66	< 0,05
strata ženskosti	50,0	23,3	33,3	6,6	0,66	NS	0,28	NS
bolesť	40,0	33,3	50,0	16,6	1,25	NS	0,49	NS
sex. funkčnosť	30,0	6,6	23,3	3,3	0,77	NS	0,50	NS
osamotenosť	20,0	6,6	36,6	16,6	1,80	NS	2,51	< 0,001
perspektíva	30,0	3,3	60,0	30,0	2,0	< 0,05	2,72	< 0,001

Vyššie skóre znamená vyššiu mieru symptómu.

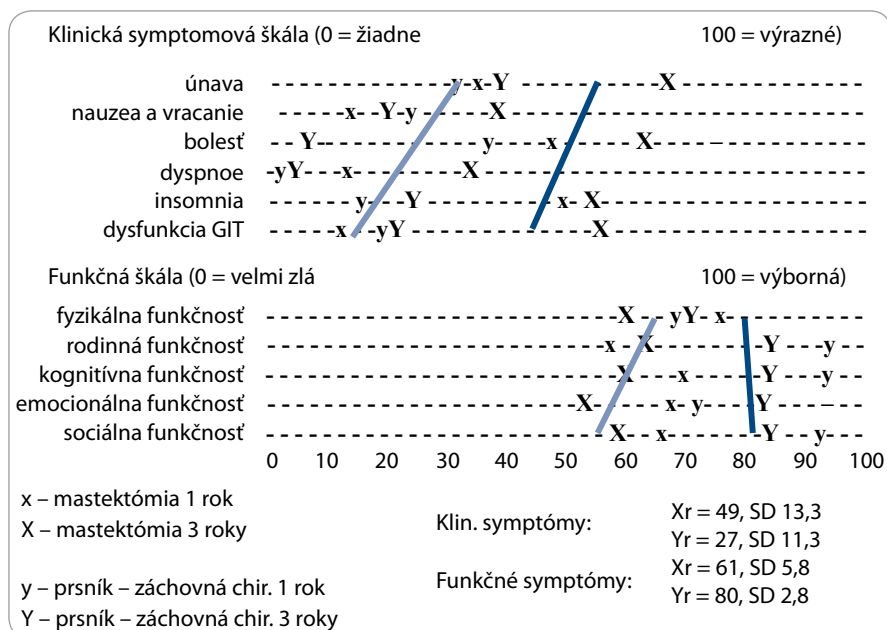
Pomer v ramenách 3 : 1 rokov prežívania vyšší ako 1 znamená zhoršenie symptomatológie.

marizuje obr. 3. Skóre klinických i psychosociálnych parametrov 1 rok po MRM i BCS sa signifikantne nelíši. V období troch rokov od operácie v skupine pacientok po MRM sa skóre klinickej symptomatológie a psychosociálnej dysfunkcie výrazne nemení, v skupine pacientok po BCS tri roky po operácii dochádza k výraznej divergencii klinických a psychosociálnych parametrov: V porovnaní skóre klinickej symptomatológie pacientok 3 roky po MRM, u pacientok prežívajúcich tri roky po BCS bol zaznamenaný posun skóre do oblasti minimálnych klinických symptómov ($X_r = 52$, $SD\ 13,4$ vs $Y_r = 27$, $SD\ 11,3$, $p < 0,001$). Pri skórovaní parametrov psychosociálnej záťaže pacientky tri roky po BCS bol zaznamenaný posun do vyšších parametrov kvality života ($X_r = 59$, $SD\ 5,7$ vs $Y_r = 80$, $SD\ 2,2$, $p < 0,01$). Vo funkčnej škále psychosociálnej záťaže bol nižší posun v skóre kvality života zaznamenaný v parametroch pretrvávajúcej rodinnej (únava) a emocionálnej (anxieta, iritabilita, osamelosť) dysfunkcie.

Diskusia

Podobne ako v iných európskych krajinách, i na Slovensku sú liečené pacientky s karcinómom prsníka najpočetnejšou skupinou prežívajúcich osôb s diagnózou nádorovej choroby. 2 000 novo-diagnostikovaných karcinómov každoročne znamená, že v 4,6-miliónovej populácii rok po roku narastá počet pacientok, ktoré žijú v strachu a neistote z budúcnosti, z pocitu hrozby predčasnej smrti, z pocitu straty ženskosti, z frustrácie a ďalších emocionálnych disparít, ktoré zásadne znižujú kvalitu ich života [12]. Psychosociálna záťaž pretrváva i u pacientok, ktoré podstúpili prsník-záchovnú chirurgickú liečbu s minimálnou telesnou mutáciou [7, 21, 22].

Ganzová et al [8,9], Burgess et al [4] a ďalší v rozsiahlych klinických štúdiách ukázali, že psychosociálna záťaž z diagnózy a liečby mamárneho karcinómu klesá do jedného roku po ukončení liečby, ale u časti pacientov pretrváva dlhodobo. Psychosociálna morbidita má nielen negatívny dopad na kvalitu života pacientok, ale môže negatívne vplyvať aj na priemernú dobu ich prežívania [15]. Naše výsledky ukázali,



Obr. 3. Porovnanie klinickej symptomatológie a psychosociálnej záťaže prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka 1 a 3 roky po MRM versus BCS podľa skóre v dotazníku EORTC QLQ-B23.

že miera psychosociálnej záťaže a kvality života je dynamický a zároveň kvalitatívne diferencovaný proces, kde aj tri roky po prsník-záchovnej chirurgickej liečbe malých, včas diagnostikovaných mamárných karcinómov, pretrvávajú – a v niektorých parametroch narastajú – prejavy emocionálnych a sociálnych porúch. Výsledkom takto zmenenej kvality života prežívajúcich pacientok je pocit straty vlastného „ja“, straty hodnoty osobnosti, zmena osobnostných čŕt, zmena v manželských a partnerských vzťahoch a emocionálne poruchy, ktoré vedú k vývoju rizikového behaviorálneho profilu, sociálnej izolácii a strate schopnosti čeliť nádorovému ochoreniu. Naše analýzy potvrdili, že viac ako 70 % prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka sa postupne vyrovnáva s dôsledkami nádorovej choroby. Klesá pocit straty ženskosti, miznú pocity straty sexuálnej funkčnosti, vyrovnáva sa fyzická a rodinná funkčnosť. Na druhej strane u väčšiny týchto pacientok stúpa pocit neistoty, nervozita, podráždenosť a iritabilita, ktorá s každou kontrolou v ambulancii postupne graduje. Tento proces dynamickej psychosociálnej záťaže je potencovaný permanentnou slabosťou a klinickými symptómami, ktoré sú nežiaducim dôsledkom liečby (bolesť,

fibróza ramena, gastrointestinálne ťažkosti, nespavosť). Rizikový behaviorálny profil prežívajúcich pacientok, ktorý sa vyvíja najmä u mladších a psychicky labilnejších žien, zahŕňa nielen poruchy v kognitívnej a behaviorálnej sfére: Pacientky žijúce v neustálej neistote, frustrácii a depresii sa postupne izolujú od prirodzených sociálnych väzieb a prechádzajú do sociálnej izolácie [4,14,19] s negatívnym dopadom na kvalitu ich života a na schopnosť nádorovej chorobe čeliť a vyrovnávať sa s jej dôsledkami (coping) [20].

Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti kladú dôraz na klinické parametre zdravotnej starostlivosti (úspešnosť liečby, vedľajšie príznaky kuratívnej liečby, priemerná doba prežívania), menej pozornosti venujú psychologickým a sociálnym dôsledkom nádorovej choroby v jej celkovej trajektórii – od diagnózy až po ukončenie liečby a následnú dispenzarizáciu. Anxiozitu a depresiu pacientok považujú za „normálnu“ súčasť nádorového procesu. Pacientky sú odkázané na emocionálnu oporu, ktorú hľadajú u rodinných príslušníkov, prípadne u ústavného psychológa. V post-terapeutickom období však väčšinou abscentuje akákoľvek psychosociálna intervencia s výnimkou pro-

gramov poskytovaných mimovládnyimi neziskovými organizáciami (Liga proti rakovine). Vo vyspelých európskych krajinách – v USA a v Austrálii – je, na rozdiel od našich podmienok komplexnej zdravotnej starostlivosti, zavedený systém psychosociálnej starostlivosti o hospitalizované i dispenzarizované pacientky a ich rodinných príslušníkov, ktorú poskytujú onkologickí sociálni pracovníci s vysokoškolským vzdelaním, ktorí sú na svoju intervenčnú úlohu cielene odborne pripravovaní a ktorí sú začleňovaní do tímu ošetrovateľského personálu [5,6,12]. Závažnosť psychosociálneho kontextu rakoviny a potreba integrovať psychosociálnu starostlivosť o onkologických pacientov do komplexnej klinickej praxe bude predmetom rokovania Americkej asociácie onkologických sociálnych pracovníkov (AOSW) na medzinárodnej konferencii na tému „Onkologickí sociálni pracovníci ako lídri v novej ére liečby nádorov“ v St. Louis, Mo. USA v máji 2011. Predložená práca a jej výsledky poukazujú na potrebu prípravy vysokoškolsky vzdelaných odborníkov v psychosociálnej onkológii a nevyhnutnosť poskytovať odbornú psychosociálnu intervenčnú pomoc a podporu nielen hospitalizovaným onkologickým pacientom, ale i pacientom, ktorí s touto chorobou prežívajú i mimo nemocničného prostredia.

Záver

Miera psychosociálnej mortality prežívajúcich pacientok jeden rok po MRM alebo BCS v našom súbore jednoznačne ukázala, že prežívajúce pacientky trpia na dôsledky psychosociálnej záťaže vyplývajúcej najmä z pocitu strachu z rekurencie karcinómu prsníka a následných funkčných, emocionálnych, kognitívnych a sociálnych porúch bez ohľadu na rozsah chirurgického zákroku. Miera

psychosociálnej záťaže u pacientok po MRM pretrváva aj tri roky po ukončení liečby. Výsledky ukázali, že s odstupom času 3 rokov od ukončenia liečby pomocou prsník-záchovnej chirurgickej liečby (BCS) dochádza u týchto pacientok ku kvalitatívnej zmene psychosociálnej záťaže z anxió-depresívnych stavov do oblasti psychickej lability ako dôsledku stúpajúcej neistoty nervozity, iritability, bezmocnosti a osamelosti vo svojom trápení. Je zrejmé, že bez adekvátnej psychosociálnej intervencie pretrvávajúca symptomatológia psychosociálnej morbidity zhoršuje kvalitu života pacientok a ich rodinných príslušníkov v oboch skupinách, negatívne ovplyvňuje výsledky liečby a znižuje schopnosť prežívajúcich pacientok nádorovej choroby vzdorovať. Výsledky práce potvrdzujú urgentnú potrebu prevencie psychosociálneho distresu spojeného s nádorovou chorobou formou adekvátnej odbornej psychosociálnej intervencie.

Literatúra

1. 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.
2. Autier P, Ait Ouakrim D. Determinants of the number of mammography units in 31 countries with significant mammography screening. *Br J Cancer* 2008; 99(7): 1185–1190.
3. Autier P, Boniol M, La Vecchia C et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality databases. *BMJ* 2010; 341: c3620.
4. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–1999: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 773–783.
5. Burgess C, Cornelius V, Love S et al. Depression and anxiety in women with breast cancer: five years observation cohort study. *BMJ* 2005; 330(7493): 702–710.
6. Clark EJ. The importance of research in oncology social work. In: Lauria M, Clark EJ, Hermann J et al (eds). *Social Work in Oncology*. Atlanta, Ga: Am Cancer Society Press 2001.
6. Davis C. Psychosocial needs of women with breast cancer: how can social workers make a difference? *Health Soc Work* 2004; 29(4): 330–334.

7. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5 year prospective study. *Breast J* 2004; 10(3): 223–231.
8. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1): 39–49.
9. Ganz PA, Hahn EE. Implementing a survivorship care plan for patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 759–767.
10. Grassi L, Travado L. The role of psychosocial oncology in cancer care. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T et al (eds). *Responding to the challenge of cancer in Europe*. Ljubljana: Radovica 2008.
11. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition. Washington DC: The National Academies Press 2006.
12. Hodgkinson K, Butow P, Hunt GE et al. Breast cancer survivors' supportive care needs 2–10 years after diagnosis. *Support Care Cancer* 2007; 15(5): 515–523.
13. Holzner B, Kemmler G, Kopp M et al. Quality of life in breast cancer patients – not enough attention for long-term survivors? *Psychosomatics* 2001; 42(2): 117–123.
14. IASWR Report to the National Cancer Institute. Social Worker's contribution to research on cancer prevention, detection, diagnosis, treatment and survivorship. *Nat Cancer Inst* 2003; 44.
15. Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES et al. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 24(7): 1105–1111.
16. Kumle M. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet* 2008; 372(9639): 608–610.
17. Levi F, Bosetti C, Lucchini F et al. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(6): 497–502.
18. Lipscomb J, Donaldson MS, Hiatt RA. Cancer outcomes research and arenas of application. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 33: 1–7.
19. Michael YL, Berkman LF, Colditz GA et al. Social networks and health-related quality of life in breast cancer survivors: a prospective study. *J Psychosom Res* 2002; 52(5): 285–293.
20. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Oncol* 2008; 27: 32.
21. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LI et al. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. *Cancer* 2001; 91(7): 1238–1246.
22. Ohsumi S, Shimozuma K, Kuroi K et al. Quality of life of breast of breast cancer patients and types of surgery for breast cancer – current status and unresolved issues. *Breast Cancer* 2007; 14(1): 66–73.
23. Safaei-Diba Ch, Plesko I, Hlava P et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2006, Národný onkologický register SR: NCZI 2010.
24. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer – specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756–2768.

Radiofrekvenční ablace neuroendokrinního nádoru pankreatu

Radiofrequency Ablation of Pancreatic Neuroendocrine Tumor

Hlavsa J.¹, Procházka V.¹, Kala Z.¹, Man M.², Andrašina T.³, Číhalová M.⁴, Válek V.⁴, Crha M.⁵, Svobodová I.⁶, Urbanová L.⁵

¹Chirurgická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice

²Chirurgické oddělení Nemocnice TGM, Hodonín

³Radiologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice

⁴Ústav patologie, LF MU a FN Brno-Bohunice

⁵Klinika chirurgie malých zvířat, VFU Brno

⁶Ústav patologie FN u sv. Anny, Brno

Souhrn

Východiska: Neuroendokrinní nádory pankreatu (PNETs) zahrnují široké spektrum neoplazií od relativně benigních po vysloveně maligní léze. Za jedinou kurativní léčbu je považována radikální resekce. V případě lokálně neresekabilních PNETs lze indikovat debulking (R2) resekci, která může zlepšit kvalitu života a prodloužit celkové přežití. Její nevýhodou je riziko krvácení z rané plochy pankreatu, možnost vzniku pankreatické píštěle a diseminace nádoru. Alternativní metoda, která by eliminovala nevýhody R2 resekce, dosud publikována nebyla. Vzhledem k povzbuzivým výsledkům studií popisujících radiofrekvenční ablaci (RFA) lokálně pokročilého karcinomu pankreatu se nabízí otázka, zda by RFA nebylo možné užít jako alternativy chirurgické R2 resekce u pacientů s PNETs. **Případ:** Představujeme kazuistiku 73letého polymorbidního muže, který byl vyšetřován pro bolesti břicha doprovázené hyperglykemickým syndromem. Kontrastní CT zobrazilo nádor hlavy pankreatu infiltrující vena portae (VP) a vena mesenterica superior (VMS). Na základě EUS (endoskopická ultrasonografie) navigované FNAB (fine needle aspiration biopsy), která prokázala PNET nejasné biologické povahy, byla indikována operační revize. Peroperačně byl nalezen tumor hlavy a krčku pankreatu cirkulárně infiltrující VP i VMS v úseku 8 cm. Pro významnou polymorbiditu pacienta nebyl radikální výkon typu hemipankreatoduodenektomie s resekci VMS indikován. Vzhledem k přítomnosti symptomů bylo rozhodnuto o provedení RFA. Ablace byla provedena ze třech vpichů „cool-tip“ cluster elektrodou s užitím RFA generátoru firmy Valleylab. Pooperační průběh byl nekomplikovaný. Definitivní histologické vyšetření prokázalo neuroendokrinní nádor pankreatu grade 1 dle WHO klasifikace. Pacient byl během následujících tří let pravidelně sledován. V rámci sledování byla pomocí standardizovaného dotazníku EORT QLQ-30 hodnocena kvalita života. Bolest byla sledována prostřednictvím desetistupňové vizuální analogové škály (VAS). Lokální nález na pankreatu byl hodnocen pomocí kontrastního CT prováděného v intervalech jednoho roku. V pooperačním období došlo k vymizení bolestí břicha (pokles z hodnoty 2 na hodnotu 0 dle VAS). Dávku inzulínu bylo možno z 46 IU (international unit) snížit na 20 IU krystalického inzulínu Humulin-R na den. Kontrastní CT potvrdilo regresi nádoru dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Během tříletého sledování nedošlo k diseminaci ani lokální progresi nádoru. **Závěr:** Je prezentován v literatuře ojedinělý případ pacienta s lokálně pokročilým neuroendokrinním nádorem pankreatu úspěšně řešeným peroperační radiofrekvenční ablaci. K posouzení klinického efektu této cytoredukční metody v indikaci PNET je třeba rozsáhlejších klinických studií.

Klíčová slova

pankreas – neuroendokrinní nádor – radiofrekvenční ablace – debulking resekce

Práce byla podpořena granty Interní grantové agentury MZČR NS10419-3/2009 a NS10239-3/2009.

This work was supported by grants of IGA of the Ministry of Health NS10419-3/2009 and NS10239-3/2009.

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. Jan Hlavsa
Chirurgická klinika
LF MU a FN Brno-Bohunice
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: hlavspan@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 1. 2010

Přijato/Accepted: 23. 2. 2011

Summary

Backgrounds: Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) include a broad range of neoplasms spanning from relatively benign to malignant. Radical resection has been advocated as the only curative method. Debulking (R2) resection can be indicated for locally unresectable PNETs. Debulking surgery improves the quality of life and prolongs overall survival. The disadvantages of this approach include bleeding, pancreatic fistula and tumor spread. No alternative method that would eliminate these complications has been published yet. Considering the encouraging results of the studies describing radiofrequency ablation (RFA) of locally advanced pancreatic cancer, a question arises, whether it might be possible to use RFA as a R2 resection alternative in PNETs. **Case:** A 73-year-old gentleman had been admitted due to abdominal pain and hyperglycaemic syndrome. Contrast-enhanced CT showed a tumor of pancreatic head invading portal vein (PV) and superior mesenteric vein (VMS). A surgery was indicated on the basis of EUS-guided FNAB that verified a PNET of uncertain biological behaviour. The surgery confirmed a locally advanced tumor of pancreatic head invading the PV and SMV. Due to the polymorbidity, radical pancreatoduodenectomy with SMV resection was not indicated. Because of the presence of symptoms, RFA of the PNET using ValleyLab generator with cooltip cluster electrode, was performed. Postoperative course was uneventful. Final immunohistochemical examination verified a well-differentiated grade 1 PNET. The patient was regularly monitored during a three-year follow-up. The quality of life was evaluated using standardized EORT QLQ-30 questionnaire. Pain was assessed by a ten-point visual analogue scale (VAS). Ablated area was evaluated annually by contrast-enhanced CT. Postoperatively, abdominal pain ceased (pain decrease from 2 to 0 on VAS). Insulin dose was reduced from 46 IU (international units) to 20 IU of Humulin-R per day. CT verified tumor regression according to RECIST (response evaluation criteria in solid tumors). During the three-year follow-up, no local progression or tumor dissemination was observed. **Conclusion:** We present the first case report of a patient with locally advanced symptomatic pancreatic neuroendocrine tumor successfully treated by intraoperative radiofrequency ablation. More clinical studies are needed to evaluate the clinical relevance of this cytoreductive method in the PNET indication.

Key words

pancreas – neuroendocrine tumor - radiofrequency ablation – debulking resection

Východiska

Radikální resekce je považována za jedinou kurativní metodu v léčbě pankreatických neuroendokrinních nádorů (PNETs) [1–3]. Na rozdíl od karcinomu pankreatu může být resekční výkon u nediseminovaného PNET indikován i v případě lokálně pokročilého onemocnění – infiltrace peripankreatických orgánů a cév (žaludek, ledvina, nadledvina, tračník, horní mezenterická žíla a tepna, truncus coeliacus, vena cava inferior, aorta) [4–8]. Resekce primárního PNET může zlepšit prognózu i u pacientů s jaterními metastázami, zejména v případech, kdy jsou metastázy resekaibilní [9–14].

U pacientů s neresekabilními jaterními metastázami je metodou volby transarteriální chemoembolizace (TACE), která může být využita i jako přemostující léčba před eventuální transplantací jater. Tu lze zvažovat pouze v případě absence extrahepatálního poškození, respektive pouze tehdy, je-li možná radikální resekce primárního nádoru. Dalším „inclusion“ kritériem je věk pod 60 let [15–17]. Adjuvantní ani neoadjuvantní chemoterapie není u PNETs, vzhledem k jejich relativní chemorezistenci, indikována.

Lze tedy shrnout, že u všech pacientů s neuroendokrinním nádorem pankre-

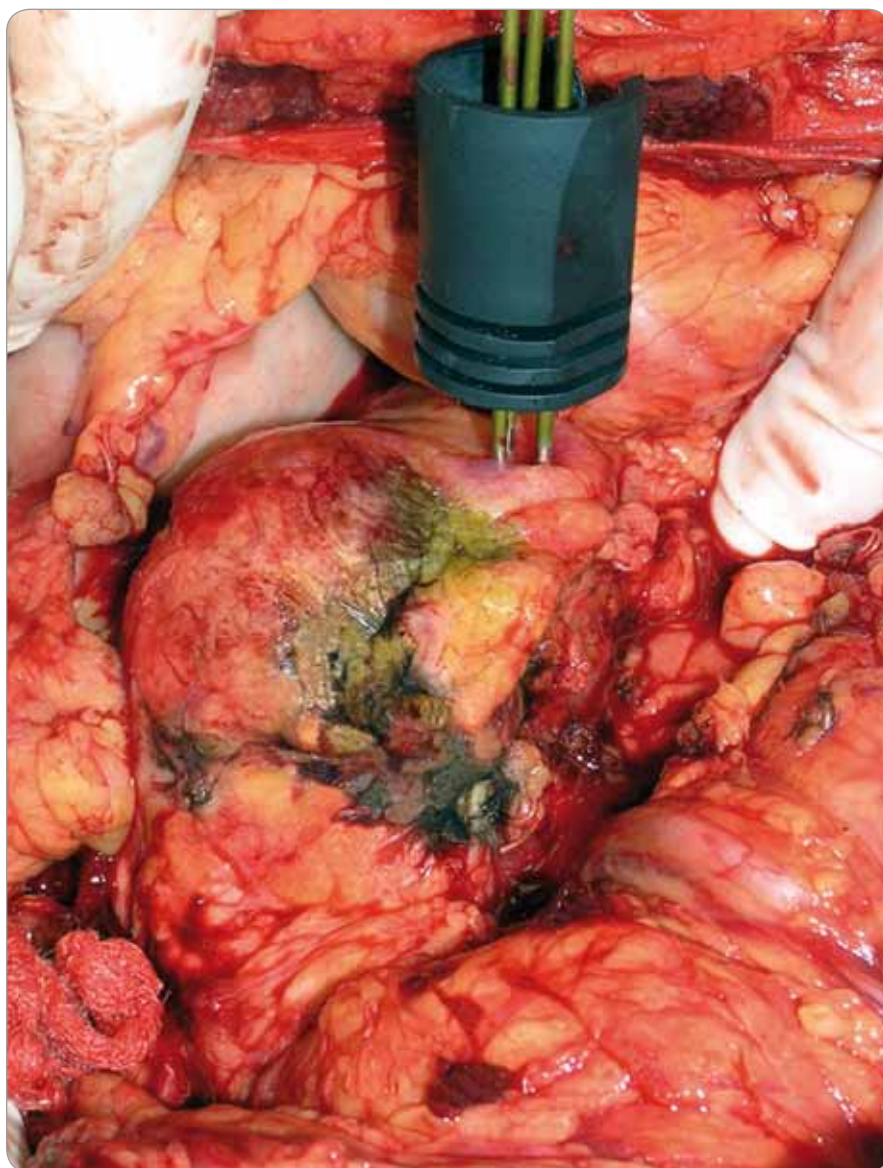
atu je nutné zvážit resekční výkon, který může, a to i v případech lokálně pokročilého nebo metastatického nádoru, přinést benefit pro pacienta. Technicky vzato neexistuje lokálně neresekabilní PNET. S rostoucí radikalitou operačního výkonu ale roste i perioperační morbidita a mortalita. Rozhodnutí o typu resekčního výkonu ve smyslu „superradikální“ (*multiorgánové resekce, resekce velkých cévních kmenů*), radikální, debulking, spojkové operace nebo konzervativního postupu je proto přísně individuální a je ovlivněno celkovým stavem pacienta, přítomností symptomů, očekávanou prognózou (staging a grading nádoru) a kvalitou života po výkonu. U symptomatických pacientů, u kterých z důvodů nízkého Karnofského indexu nebo lokální pokročilosti nelze nádor radikálně odstranit, připadá v úvahu debulking (R2) resekce. Tato dle některých studií může vést k redukci příznaků hormonální nadprodukce (flush, hyper/hypoglykemie), oddálení duodenální a žlučové obstrukce, redukci bolesti a k prodloužení přežití [8]. Podmínkou R2 resekce je možnost odstranění více než 90 % masy nádoru. V literatuře lze nalézt několik prací popisujících užití radiofrekvenční ablace (RFA) jako paliativní cytoredukční metody v léčbě lokálně po-

kročilého karcinomu pankreatu [18–24]. Cytoredukční metoda, která by byla alternativou chirurgické R2 resekce u pacientů s PNETs, dosud publikována nebyla. Prvním náznakem možnosti užití některé z termoablačních metod v indikaci PNET je práce Limmery z roku 2009, ve které popisuje případ 80leté ženy s hormonálně aktivním inzulinomem kaudy pankreatu řešeným CT navigovanou perkutánní radiofrekvenční ablací [25].

V námi předkládané práci je popsán případ pacienta s lokálně pokročilým symptomatickým PNET hlavy pankreatu, u kterého byla jako alternativa R2 resekce provedena peroperační radiofrekvenční ablace.

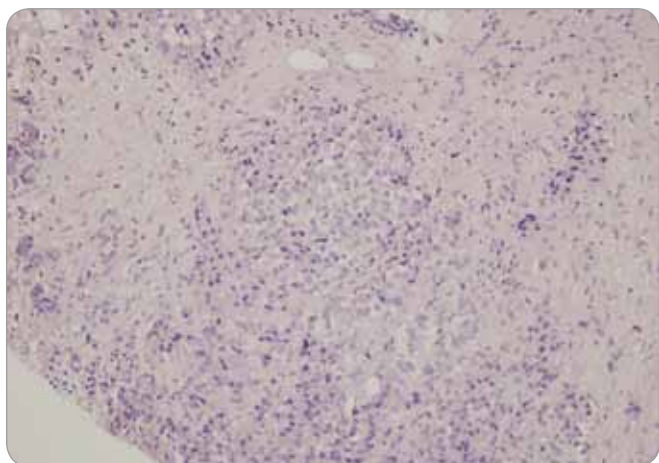
Případ

73letý polymorbidní (CHOPN Gold II, chronická fibrilace síní, hypertenze, anamnéza flebotrombózy pravé dolní končetiny a infarktu myokardu) muž byl přijat pro měsíc trvající bolesti břicha a náhle vzniklý diabetes mellitus projevující se hyperglykemickým syndromem. Byla zavedena inzulinoterapie v dávkování 16 IU (international unit) inzulinu – HMR ráno, 12 IU v poledne a 10 IU večer. Plus 6 IU inzulinu – NPH večer. Vstupní hodnoty sérového bilirubinu a obstrukčních i parenchymových

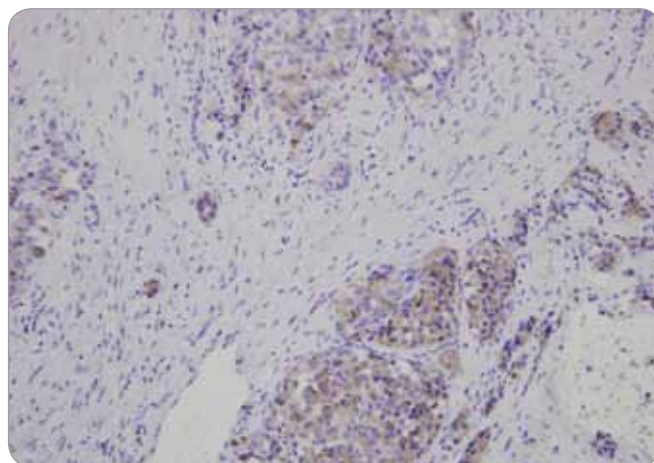


Obr. 1. Předoperační fotografie zobrazující neuroendokrinní tumor hlavy pankreatu se zavedenou cluster elektrodou.

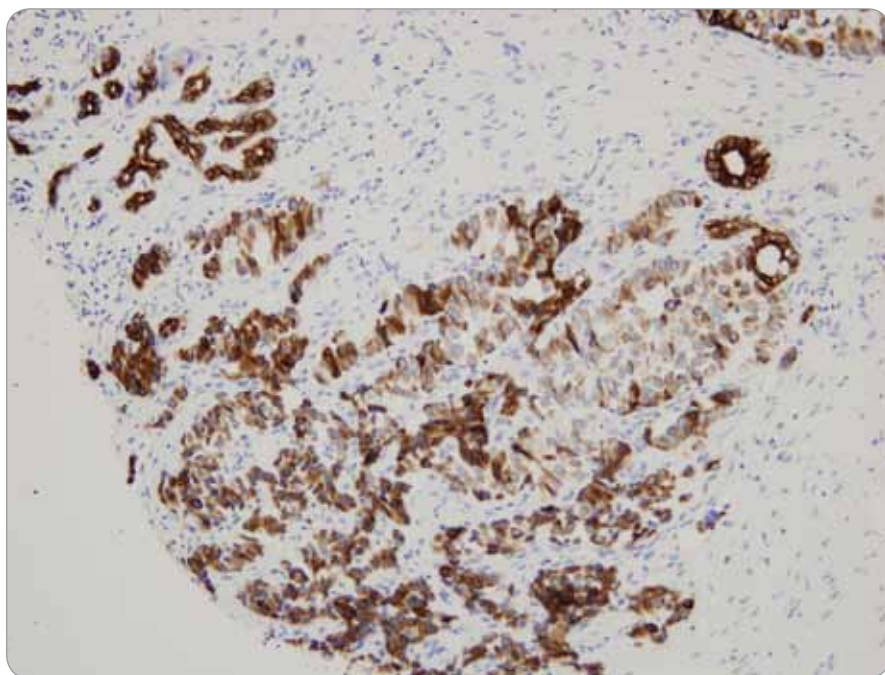
žaterních enzymů byly v normě. Transabdominální ultrasonografie vyjádřila podezření na nádor hlavy pankreatu. Následně kontrastní CT zobrazilo nádor hlavy pankreatu infiltrující vena portae (VP) bez vzdálené diseminace (obr. 5a, 6a, 7a). Sérová koncentrace chromograninu A (CgA) byla 20 ng/ml (referenční interval 19–98 ng/ml). EUS navigovanou FNAB (fine needle aspiration biopsy) byl verifikován neuroendokrinní nádor. Biologickou povahu (grade) nebylo možno z aspirátu určit. Vzhledem k očekávané neresekabilitě nádoru a předchozí zkušenosti pracoviště s RFA lokálně pokročilých karcinomů pankreatu byla pacientovi nabídnuta možnost peroperační ablace nádoru. Ten s tímto postupem souhlasil. Jako přístupové cesty bylo užito příčné subkostální laparotomie. Po provedení Kocherova manévru a otevření omentální burzy byl ve shodě s CT nalezen nádor hlavy pankreatu infiltrující vena portae (VP) a vena mesenterica superior (VMS) v úseku cca 6 cm. Radikální resekce by znamenala hemipankreatoduodenektomii s resekci VMS a její náhradou interpozitem. Vzhledem k polymorbiditě pacienta bylo od takto extenzivního výkonu upuštěno a bylo rozhodnuto o provedení paliativní RFA nádoru s cílem redukce nádorové masy, snížení bolesti a denní dávky inzulínu. Před RFA byla provedena excize nádoru na definitivní histopatologické vyšetření. K ablací byl použit RFA generátor firmy Valleylab s cluster cool-tip elektrodou (obr. 1). Nádor byl ablován ze čtyř



Obr. 2. Neuroendokrinní nádor pankreatu – FNAB (hematoxylin eosin).



Obr. 3. Neuroendokrinní nádor pankreatu – FNAB (chromogranin).



Obr. 4. Neuroendokrinní nádor pankreatu – FNAB (cytokeratin).

vpichů. Ablační protokol byl stanoven na základě Dateovy práce [26].

Čas ablace z jednoho vpichu činil 3 minuty s cílovou teplotou v ablované ložisku nepřekračující 90 °C. Ablovaná oblast byla drénována dvěma silikonovými drény.

V prvním týdnu po operaci byla denně sledována aktivita sérové AMS, ALP, GGT, AST a ALT. Bylo monitorováno množství a charakter sekretu

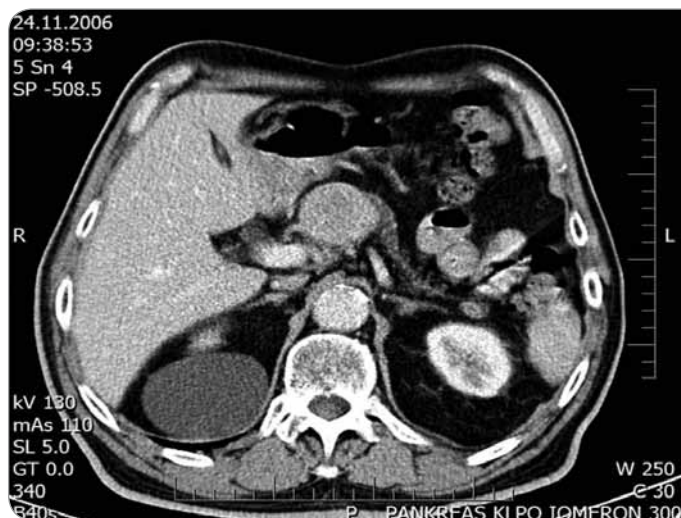
z břišních drénů. První, sedmý, 30. a 90. pooperační den bylo provedeno kontrastní CT pankreatu ke zhodnocení pooperačních změn v ablované oblasti. Dále byl interval CT kontrol prodloužen na 1 rok. Kvalita života byla sledována pomocí modifikovaného dotazníku EORT QLQ-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), který byl pacientem vyplněn jednou ročně. Bolest byla hodno-

cena pomocí desetistupňové vizuální analogové škály (VAS).

Pooperační průběh byl bez komplikací. Sérové hodnoty sledovaných parametrů (bilirubinémie, AMS, GGT, ALP, AST, ALT) byly v normě. Břišní drény byly vytaženy 4. a 5. pooperační den. Pacient byl 11. pooperační den propuštěn do domácí péče.

Definitivní histopatologické vyšetření potvrdilo dobře diferencovaný neuroendokrinní nádor grade 1 dle WHO klasifikace (obr. 2–4) [27]. Imunohistochemické vyšetření prokázalo pozitivitu NSE (neuron-specifická enoláza), CD56, CK AE1/3 a lehkou pozitivitu chromograninu A. Mitotická aktivita: 1–2 mitózy/10 HPF (high power field). Proliferační index Ki 67 = 1 %. Přítomnost somatostatinových receptorů (SSTR) nebyla hodnocena z důvodu nedostatečného objemu vzorku.

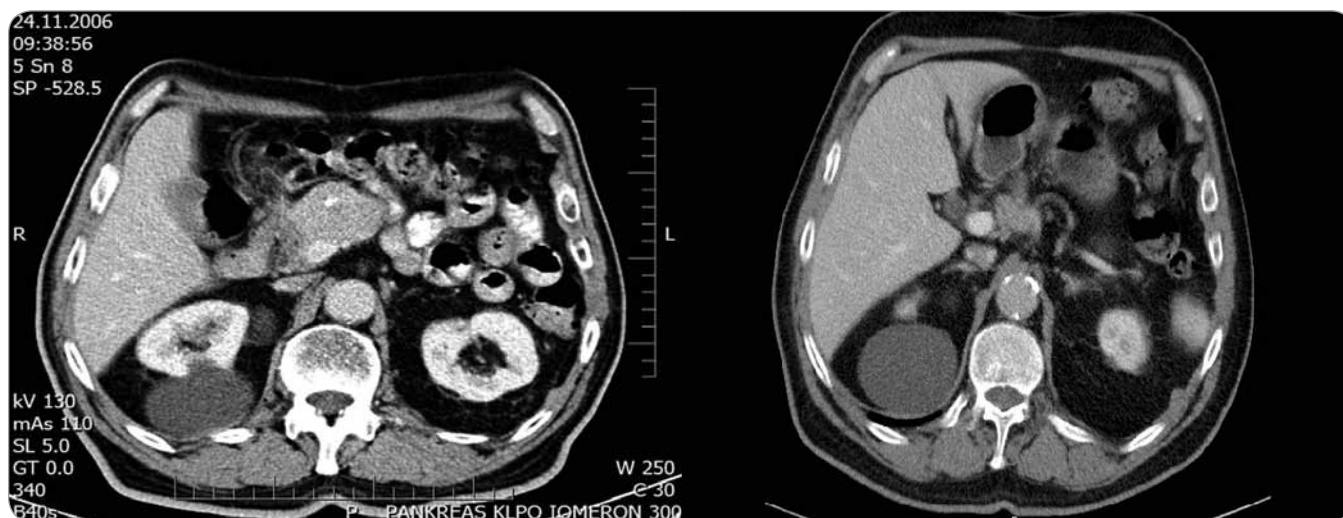
V průběhu tříletého sledování nedošlo bezprostředně po výkonu ani po více než ročním odstupu od operace ke zhoršení psychické (nálada, kognitivní funkce) ani fyzické výkonnosti pacienta. Již v průběhu prvních třech měsíců po operaci vymizela bolest břicha (pokles z hodnoty 2 na hodnotu 0 dle VAS). Dávka inzulínu byla redukována na 16 IU HMR inzulínu na den. Koncentrace chromograninu A byla vyšetřena 1. a 2. rok po operaci a v obou případech byla v normě. Kontrastní CT potvrdilo



Obr. 5a. Předoperační kontrastní CT pankreatu (portální fáze) zobrazující hyperdenzní nádor hlavy pankreatu.



Obr. 5b. Kontrastní CT pankreatu (portální fáze) 3 roky po RFA dokladující regresi nádoru dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).



Obr. 6a. Předoperační kontrastní CT pankreatu (portální fáze) zobrazující hyperdenzní nádor hlavy pankreatu naléhající na VMS.
Obr. 6b. Kontrastní CT pankreatu (portální fáze) 3 roky po RFA zobrazující mírnou regresi kaudální porce nádoru.

regresi nádoru dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – viz obr. 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b. Během tříletého sledování nedošlo k diseminaci ani lokální recidivě nádoru. Pacient se cítí dobře, je soběstačný a žije aktivním životem.

Diskuze

Vedle pacientů s biochemicky prokázanými, nelokalizovanými PNETs jsou klinickým problémem také nemocní s lokálně pokročilými nádory. Přístupem volby je v takovýchto případech R2 resekce s ponecháním makroskopicky patrného rezidua nádoru. V literatuře je

otázka R2 resekce u lokálně pokročilých PNETs často diskutována. Hlavním argumentem svědčícím pro debulking resekci je možnost redukce symptomů vyplývajících z hormonální nadprodukce (u hormonálně aktivních nádorů), prevence, respektive oddálení mechanických syndromů (útlak duodena, obstrukční ikterus). Některé práce rovněž referují o prodloužení celkového přežití [28]. Na druhou stranu kvůli hypervaskularizaci PNETs může být jejich částečná resekce spojena s profúzním krvácením. Možnou perioperační komplikací představuje rovněž pankreatická píštěl. Nevýhodou debulking resekce je též mož-

nost diseminace tumoru po peritoneální dutině (implantační metastázy) daná transekcí nádoru.

Obdobný problém představuje lokálně pokročilý karcinom pankreatu. Vzhledem k velmi špatné prognóze pacientů s tímto nádorem (medián přežití 6–10 měsíců) se začaly hledat léčebné alternativy. Jednou z možností bylo užití termoablačních metod. Vedle kryoablace experimentálně rozpracované v roce 1970 Myersem a do klinické praxe uvedené americkými autory v sedmdesátých letech 20. století [29,30] se v indikaci lokálně pokročilého karcinomu pankreatu začalo zvažovat i užití



Obr. 7a. Předoperační kontrastní CT pankreatu (portální fáze) zobrazující hyperdenzní nádor hlavy pankreatu infiltrující VMS.
Obr. 7b. Kontrastní CT pankreatu (portální fáze) 3 roky po RFA zobrazující mírnou regresi velikosti nádoru.

RFA. Tato fyzikálně destrukční metoda byla v klinické praxi dosud využívána k léčbě primárních a sekundárních nádorů jater, plic, prsu, nadledvin, ledvin, prostaty, kostí, mozku a intrahepatálních žlučových cest [31–42]. Počátkem 90. let minulého století se začaly objevovat práce popisující užití RFA i u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu. Pomineme-li kazuistická sdělení, lze od roku 1990 v literatuře nalézt čtyři rozsáhlejší studie popisující užití radiofrekvenční ablace u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pankreatu [18,22–24].

Podle některých z nich je RFA v této indikaci spojená s významnou perioperační morbiditou a mortalitou danou zejména rizikem krvácení, vznikem biliární, duodenální nebo pankreatické píštěle a rozvojem akutní pankreatitidy. Přitom toto riziko není vyváжено zlepšením celkového přežívání ani kvality života nemocných [22,23]. Studie Spiliotise, Hadjicostase a Girelliho naopak dokladují, že peroperační RFA lokálně pokročilého karcinomu pankreatu ve srovnání T3,T4 tumory, u kterých není žádný výkon na pankreatu proveden, přináší klinicky i statisticky významné prodloužení celkového přežití a pozitivní analgetický efekt s akceptovatelnou perioperační morbiditou a mortalitou [18,24,43].

Inspirováni výsledky výše zmíněných studií, které dokladují možný pozitivní vliv RFA u karcinomu pankreatu, rozhodli jsme se užít RFA jako alternativy R2 resekce u pacienta s lokálně pokročilým PNET. Jedním z důvodů byla také vlastní zkušenost s RFA karcinomu pankreatu, která je na našem pracovišti prováděná od roku 2007. Očekávaným benefitem tohoto přístupu oproti „klasické“ R2 resekci bylo snížení rizika peroperačního krvácení, snížení rizika vzniku pankreatické píštěle a snížení rizika diseminace nádoru cestou implantačních metastáz. Na tomto v literatuře unikátním případě jsme prokázali, že RFA lze bezpečně provést i u pacienta s vaskularizovaným nádorem pankreatu. (Pozn.: *Karcinom pankreatu je na rozdíl od PNETs nádor málo vaskularizovaný, s výraznou desmoplastickou reakcí a převahou vaziva v nádorovém stromatu.*) Dle našich zkušeností

je pro bezpečnost peroperační RFA pankreatu nutné dodržení podmínek, které lze shrnout do 4 hesel:

- 1. Ablační protokol** – ve většině prací je užíváno protokolu – teplota v ablovaném ložisku 80–90 °C. Doba ablace z jednoho vpichu nepřevyšující 5 min.
- 2. UZ navigace RFA elektrody** – prostřednictvím UZ sondy lze mít přesnou představu o poloze RFA elektrody při jejím zavádění, a lze se tak bezpečně vyhnout velkým cévám a duodenu.
- 3. Chlazení duodena** – promýváním lumen chladným fyziologickým roztokem cestou nasogastrické sondy zavedené do bulbu duodena lze předejít termickému poškození stěny.
- 4. Drenáž ablované oblasti** – i když peripankreatické kolekce vzniklé v peroperačním období lze drénovat pod CT, hlavní výhodou silikonových drénů aplikovaných peroperačně je možnost jejich přesného umístění a větší průsvit, který snižuje riziko jejich ucpaní.

Obecnou limitací RFA nádorů pankreatu je fakt, že na rozdíl od RFA jaterních nádorů, kde je snaha ablovat s minimálním 1 cm lemem do zdravé tkáně, u lokálně pokročilých nádorů pankreatu dodržení bezpečnostního lemu není možné. Pokud je totiž provedena ablace celého nádoru včetně jeho kapsuly, je výkon zatížen vysokým rizikem vzniku pankreatické píštěle. Ablační ložisko musí být tedy vždy menší než vlastní nádor. Z výše uvedených důvodů není možné RFA lokálně pokročilých pankreatických nádorů považovat za kurativní výkon! Výjimkou mohou být malé (1–2 cm), v parenchymu pankreatu uložené PNET, u kterých by bylo možné dosáhnout 3–5 mm bezpečnostního lemu, viz kazuistika Limmera a kolektivu popisující CT navigovanou RFA inzulinomu kaudy pankreatu. To, zda RFA najde širší uplatnění v léčbě pankreatických neuroendokrinních nádorů, ukáže čas.

Literatura

1. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH et al. Surgical experience with pancreatic and peripankreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998; 2(5): 472–482.

2. Jordan PH Jr. A personal experience with pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1999; 189(5): 470–482.
3. Dralle H, Krohn SL, Karges W et al. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2004; 28(12): 1248–1260.
4. Dial PF, Braasch JW, Rossi RL et al. Management of non-functioning islet cell tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1985; 65(2): 291–299.
5. Madura JA, Cummings OW, Wiebke EA et al. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. *Am Surg* 1997; 63(7): 573–577.
6. Bartsch DK, Schilling T, Ramaswamy A et al. Management of nonfunctioning islet cell carcinomas. *World J Surg* 2000; 24(11): 1418–1424.
7. Matthews BD, Heniford BT, Reardon PR et al. Surgical experience with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am Surg* 2000; 66(12): 1116–1122.
8. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L et al. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP* 2006; 7(1): 150–156.
9. Norton JA, Sugarbaker PH, Doppman JL et al. Aggressive resection of metastatic disease in selected patients with malignant gastrinoma. *Ann Surg* 1986; 203(4): 352–359.
10. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK et al. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108(6): 1091–1096.
11. Danforth DN Jr, Gordon P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery* 1984; 96(6): 1027–1037.
12. Carty SE, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 1992; 112(6): 1024–1031.
13. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190(4): 432–445.
14. Chen H, Hardacre JM, Uzar A et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187(1): 88–92.
15. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225(4): 347–354.
16. Frilling A, Rogiers X, Malago M et al. Liver transplantation in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 1998; 30(7): 3298–3300.
17. Le Treut YP, Delperio JR, Dousset B et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225(4): 355–364.
18. Spiliotis JD, Datsis AC, Michalopoulos NV et al. Radiofrequency ablation combined with palliative surgery may prolong survival of patients with advanced cancer of the pancreas. *Langebecks Arch Surg* 2007; 392(1): 55–60.
19. Date RS, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of the pancreas. II: Intra-operative ablation of non-resectable pancreatic cancer. A description of technique and initial outcome. *JOP* 2005; 6(6): 588–592.
20. Varshney S, Sewkani A, Sharma S et al. Radiofrequency ablation of unresectable pancreatic carcinoma: feasibility, efficacy and safety. *JOP* 2006; 7(1): 74–78.
21. Hlavsa J, Kala Z, Válek V et al. Radiofrequency ablation (RFA) of pancreatic tumors. *Rozhl Chir* 2008; 87(9): 462–466.
22. Matsui Y, Nakagawa A, Kamiyama Y et al. Selective thermocoagulation of unresectable pancreatic cancers by using radiofrequency capacitive heating. *Pancreas* 2000; 20(1): 14–20.
23. Tang Z, Wu YL, Fang HQ et al. Treatment of unresectable pancreatic carcinoma by radiofrequency ablation with 'cool-tip needle': report of 18 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88(6): 391–394.
24. Girelli R, Frigerio I, Salvia R et al. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2010; 97(2): 220–225.

25. Limmer S, Huppert PE, Juetter V et al. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(9): 1097–1101.
26. Date RS, McMahon RF, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of the pancreas. I: definition of optimal thermal kinetic parameters and the effect of simulated portal venous circulation in an ex-vivo porcine model. *JOP* 2005; 6(6): 581–587.
27. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH et al. Histologic typing of endocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Heidelberg: Springer Verlag 2000.
28. Pederzoli P, Falconi M, Bonora A et al. Cytoreductive surgery in advanced endocrine tumours of the pancreas. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (Suppl 2): S207–S212.
29. Myers RS, Hammond WG, Ketcham AS. Cryosurgery of primate pancreas. *Cancer* 1970; 25(2): 411–414.
30. Patiutko I, Barkanov AI, Kholikov TK et al. The combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery. *Vopr Onkol* 1991; 37(6): 695–700.
31. Penka I, Kaplan Z, Seif R et al. Use of radiofrequency ablation in the treatment of malignant liver lesions. *Hepato-gastroenterology* 2008; 55(82–83): 562–567.
32. Simon CJ, Dupuy DE. Current role of image-guided ablative therapies in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(4): 657–666.
33. Suh RD, Wallace AB, Sheehan RE et al. Unresectable pulmonary malignancies: CT guided percutaneous radiofrequency ablation – preliminary results. *Radiology* 2003; 229(3): 821–829.
34. Noguchi M. Minimally invasive surgery for small breast cancer. *J Surg Oncol* 2003; 84(2): 94–101.
35. Singletary ES. Feasibility of radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Breast Cancer* 2003; 10(1): 4–9.
36. Boss A, Clasen S, Kuczyk M et al. Magnetic resonance – guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a pilot clinical study. *Invest Radiol* 2005; 40(9): 583–590.
37. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 2003; 97(3): 554–560.
38. Miličević M, Bulajić P, Zuvela M et al. Elective resection of the spleen – overview of resection technics and description of a new technic based on radiofrequency coagulation and desiccation. *Acta Chir Iugosl* 2002; 49(3): 19–24.
39. Shariat SF, Raptidis G, Masotoschi M et al. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. *Prostate* 2005; 65(3): 260–267.
40. Martel J, Bueno A, Ortiz E. Percutaneous radiofrequency treatment of osteoid osteoma using cool-tip electrodes. *Eur J Radiol* 2005; 56(3): 403–408.
41. Ganaadha S, Wulf S, Morris DL. Safety and efficacy of radiofrequency ablation of brain: a potentially minimally invasive treatment for brain tumors. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47(6): 325–328.
42. Chiou YY, Hwang JI, Chou YH et al. Percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21(7): 304–309.
43. Hadjicostas P, Malakounides N, Varianos C et al. Radiofrequency ablation in pancreatic cancer. *HPB* 2006; 8(1): 61–64.

**Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž**

Finanční podpora publikační aktivity autorů

**Do soutěže se mohou přihlásit autoři, kteří doloží,
že od 1. 12. 2010 do 1. 12. 2011 publikovali v zahraničním
časopise s IF (Impact Factor) práci, ve které citovali článek
z časopisu Klinická onkologie.**

**Za publikované práce se považují i práce přijaté do tisku.
Přihlášky se přijímají na adrese redakce časopisu
do 2. 12. 2011. Redakce ocení tři vybrané práce
částkou 10 000 Kč.**

**Redakce chce tímto způsobem podpořit autory, kteří citují ve svých
publikacích články z časopisu Klinická onkologie, a částečně jim
kompenzovat náklady, které jim mohou při publikování v zahraničních časopisech vznikat.**

Regrese osteolytického ložiska u pacienta s mnohočetným myelomem léčeného klodronátem po úspěšné terapii režimem s bortezomibem

Regression of an Osteolytic Lesion in a Patient with Multiple Myeloma Treated with Clodronate after a Successful Therapy with Bortezomib-based Regimen

Szturz P.¹, Jakubcová R.², Adam Z.¹, Klincová M.³, Krejčí M.¹, Pour L.¹, Zahradová L.¹, Hájek R.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

³ Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Souhrn

Východiska: Vznik osteolytických ložisek patří mezi klasické projevy mnohočetného myelomu, jejich hojení však není u těchto pacientů obvyklé. V době kompletní remise většinou dochází pouze k zastavení progresu lézí, radiologicky patrná rekalcifikace je výjimečná. **Případ:** Tato kazuistika popisuje případ muže narozeného 1941, u něhož byla v roce 2005 stanovena diagnóza mnohočetného myelomu typu IgA se vstupně přítomnými mnohočetnými osteolytickými ložisky ve skeletu. Podání 4 cyklů chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon) s následnou autologní transplantací periferních kmenových buněk a udržovací léčbou interferonem alfa uvedlo onemocnění do velmi dobré parciální remise. V roce 2009 došlo k relapsu onemocnění se zvětšením osteolytických ložisek na skiagramu. Největší ložisko se nacházelo v levé stehenní kosti a dosahovalo velikosti 24 × 10 mm. U pacienta bylo režimem CVD senior (cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon, celkem 8 cyklů) dosaženo kompletní remise nemoci. Součástí podpůrné léčby tvořilo dlouhodobé užívání bisfosfonátů (zoledronát, ibandronát, od roku 2007 pak klodronát). Dle kontrolního skiografického vyšetření s odstupem jednoho roku je patrná více než 50% regrese osteolytického ložiska v levém femoru (velikost 10 × 5 mm), kterou dokládá obrazová příloha této kazuistiky. **Závěr:** Kompletní remise onemocnění po podání režimu s bortezomibem (Velcade™) byla u pacienta s relapsem mnohočetného myelomu léčeného dlouhodobě klodronátem (Bonefos™) provázena radiograficky zřetelně patrnými známkami hojení osteolytického poškození skeletu.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – bortezomib – bisfosfonáty – osteolýza – osteogeneze – radiografie

Tato publikace byla připravena v rámci projektu MUNI/A/1012/2009 s názvem „Optimalizace diagnostiky a terapie maligních chorob a komplikací, které tyto maligní nemoci provázejí, s využitím nových molekulárně biologických metod“, a také je součástí aktivit v rámci grantů IGA MZ: NR9225, NS10387 a NS10406.

This publication was prepared as part of the MUNI/A/1012/2009 project entitled "Optimizing diagnostics and therapy of malignant diseases and complications associated with these malignant diseases using new molecular and biological methods" as well as it is a part of activities within the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants: NR9225, NS10387 a NS10406.

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.



MUDr. Petr Szturz
Interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 2. 2011

Přijato/Accepted: 5. 3. 2011

Summary

Backgrounds: Osteolytic lesions are a common manifestation of multiple myeloma, though their healing is rare in these patients. Generally, during a complete remission, lesions only stop progressing; radiologically evident recalcification is exceptional. **Case:** Herein we report a case of a male patient born in 1941 and diagnosed in 2005 with IgA multiple myeloma presenting with multiple osteolytic bone lesions. Administration of 4 cycles of VAD chemotherapy (vincristine, adriamycin, dexamethasone) with subsequent autologous peripheral blood stem cell transplantation and maintenance treatment with interferon alpha had resulted into a very good partial remission. In 2009, the disease relapsed with enlargement of osteolytic lesions evident on skiagrams. The largest lesion, reaching 24×10 mm in size, was located in the left femur. A complete remission of the disease was achieved with CVD senior regimen (cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone, 8 cycles in total). Bisphosphonates (zoledronate, ibandronate and, from 2007, clodronate) were administered as a long-term supportive therapy. A one-year follow-up skiagram of the left femur revealed over 50% regression of the osteolytic lesion (10×5 mm) documented in a set of pictures herein. **Conclusion:** A complete remission of the disease after an administration of bortezomib (Velcade™)-based regimen in a long-term clodronate (Bonefos™)-treated patient with relapsed multiple myeloma is radiographically apparent by clear healing signs of the osteolytic bone lesion.

Key words

multiple myeloma – bortezomib – bisphosphonates – osteolysis – osteogenesis – radiography

Úvod

Difúzní či ložiskový osteolytický proces a patologické fraktury se řadí mezi klasické příznaky mnohočetného myelomu [1]. Nádorové buňky produkují různé cytokiny stimulující osteoklastickou resorpci, která je hlavním mechanismem kostní destrukce u těchto pacientů [2]. Radiologicky patrná rekalcifikace skeletu v oblasti předchozích osteolytických ložisek je výjimečná [3,5], popsány však byly případy úspěšné léčby inhibítorem proteazomu bortezomibem (Velcade™), který kromě antimyelomového účinku působí i na aktivitu osteoblastů a podporuje novotvorbu kostí [6–8].

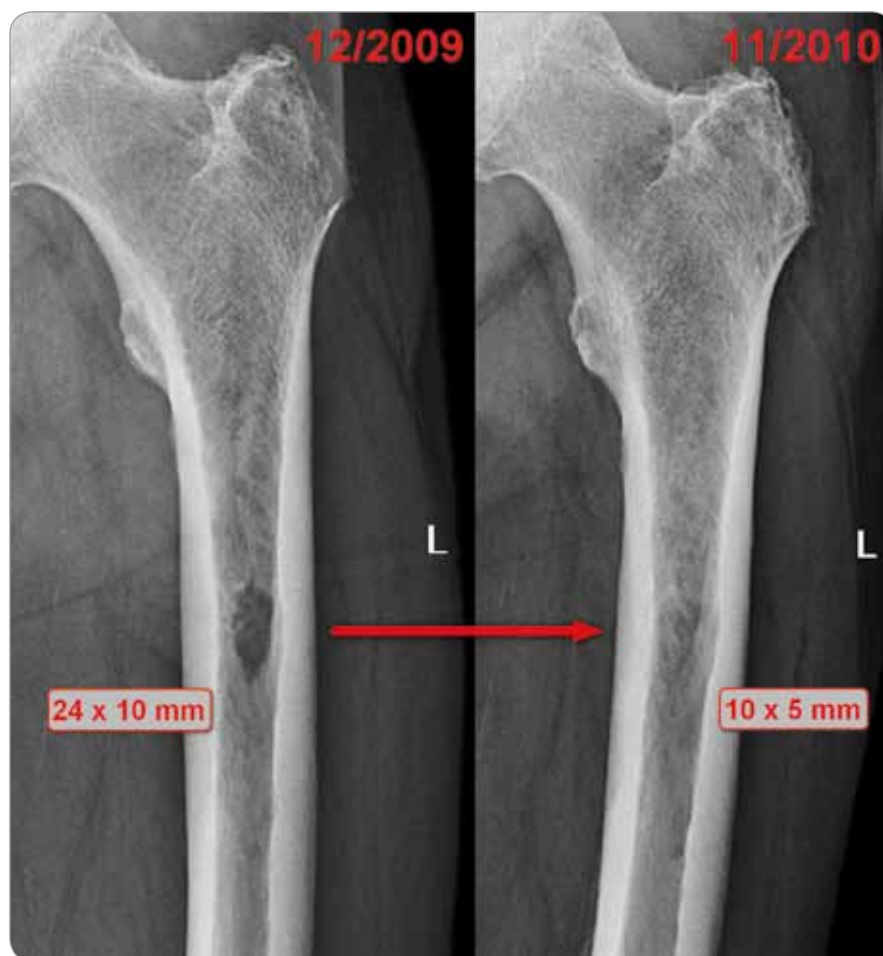
V této kazuistice popisujeme případ muže s relabujícím mnohočetným myelomem na dlouhodobé terapii bisfosfonáty, u kterého došlo k radiograficky prokázanému zmenšení osteolytického ložiska po podání režimu s bortezomibem (Velcade™).

Popis případu

U našeho pacienta, muže narozeného 1941, byla diagnóza mnohočetného myelomu, klinického stadia IIIA s IgA paraproteinem v koncentraci 30,4 g/l, stanovená v 63 letech. V kostní dřeni bylo přítomno 23 % plazmocytů a na skiagrafickém skeletu byly popsány osteolytické defekty v kalvě, lumbální páteři, v humerech a femorech. Pacient byl zařazen do klinické studie CMG 2002 a absolvoval 4 cykly chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon) s následnou autologní transplantací periferních

kmenových buněk a udržovací léčbou interferonem alfa. Efekt podané terapie byl vyhodnocen jako velmi dobrá parciální remise (přetrvávala pozitivní imunofixace v moči).

V prosinci 2009 však došlo k relapsu myelomu (vzestup monoklonálního imunoglobulinu v séru na 32,8 g/l, 40 % plazmocytů v kostní dřeni, nález v moči normální). Konvenční radio-



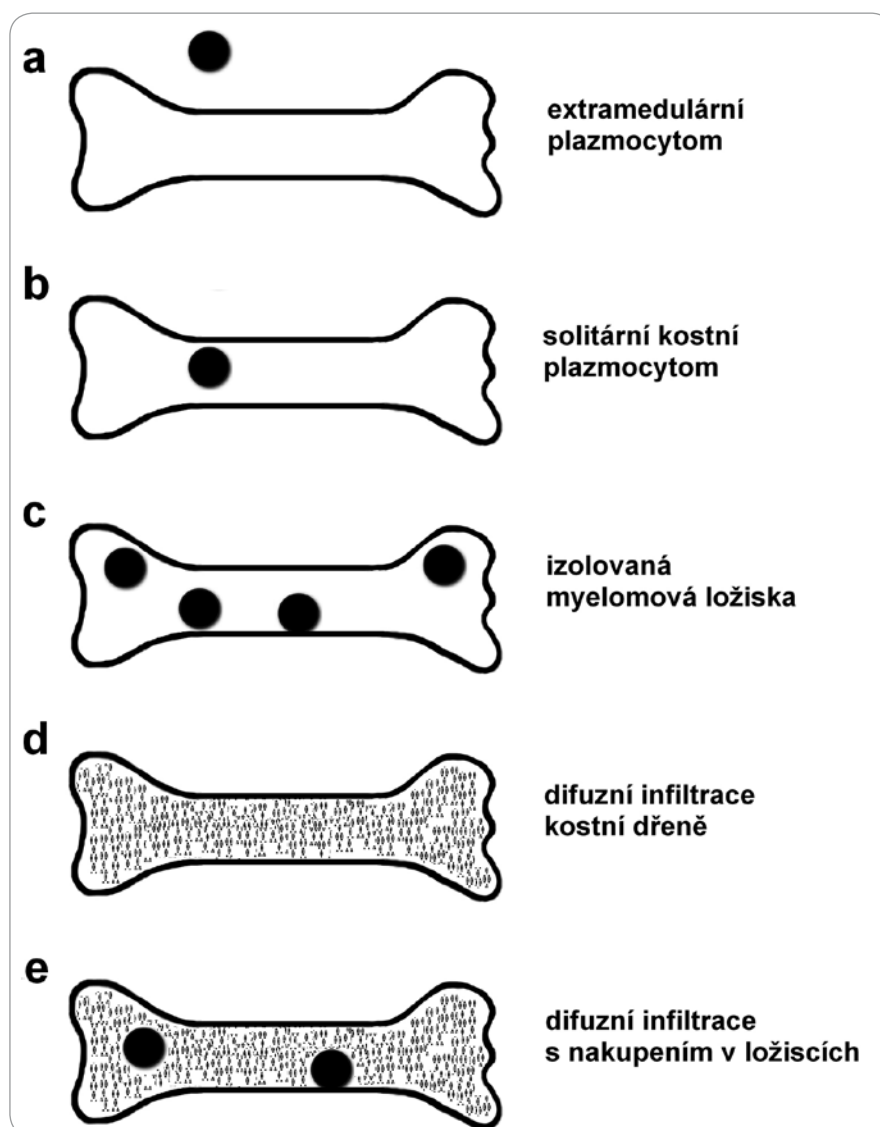
Obr. 1. Zřetelné známky hojení osteolytického procesu v levé kosti stehenní po podání režimu s bortezomibem (Velcade™).

grafie ukázala zvětšení osteolytických ložisek, největší se nacházelo v levé kosti stehenní a dosahovalo velikosti 24 × 10 mm, bez usurace kortikalis. U pacienta byla zahájena léčba režimem CVD senior (cyklofosamid 50 mg tbl. p.o. den 1–28, bortezomib 1,3 mg/m² den 1, 8, 15, dexametazon 20 mg cps. p.o. den 1–4 a 15–18, celkem 8 cyklů), která vedla k prudkému poklesu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgA ihned po prvním cyklu (5,8 g/l) a k negativní imunofixaci po 3 cyklech. Léčba byla dobře tolerována pouze s nutností redukce kortikoterapie od 5. cyklu pro retenci tekutin (dexametazon 20 mg cps. p.o. den 2, 3, 15, 16), projevy neuropatie pozorovány nebyly. Dle kontrolního skiagrafického vyšetření z listopadu 2010 je patrná více než 50% regrese osteolytického ložiska v levém femoru (obr. 1), ostatní skiagrafické nálezy byly beze změny.

Součástí podpůrné léčby bylo rovněž dlouhodobé užívání bisfosfonátů. Podpůrná léčba bisfosfonáty byla zahájena v červenci 2005 podáváním zoledronátu (4 mg i.v. v intervalu 1 měsíc) a změněna v září 2006 za ibandronát (6 mg i.v. v intervalu 1 měsíc). Podávání dusíkatých bisfosfonátů však bylo v listopadu 2006 přerušeno pro výskyt osteonekrózy dolní čelisti s nutností antibiotické léčby a stomatologického ošetření. Od března 2007 je pacient na pravidelné medikaci klodronátem (Bonefos[™], 1 600 mg p.o. denně), která je pacientem velmi dobře tolerována.

Diskuze

Patofyziologii osteolytických ložisek u mnohočetného myelomu bylo věnováno mnoho publikací [1–4]. Myelomové buňky produkují poměrně hodně působků (interleukin-1, interleukin-6, macrophage inflammatory protein 1α), které stimulují osteoklasty ke zvýšené aktivitě a ty pak vytvářejí obraz difuzní osteoporózy nebo osteolytických ložisek. Osteolýza je zřejmě nejvíce ovlivněna dysregulací dvojice osteoprotegerin-RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand, ligand vázající se na receptor aktivující nukleární faktor kappaB). Myelomové buňky mohou



Obr. 2. Způsob rozložení myelomových buněk v kosti je rozhodující pro typ kostního postižení (vznik porózy nebo osteolytických ložisek).

Typ a: ložiskové nahromadění myelomových buněk v měkkých tkáních.

Typ b: jedno lokalizované zmnožení myelomových buněk v kosti, které vede ke vzniku izolovaného osteolytického kostního ložiska.

Typ c: izolovaná myelomová ložiska ve skeletu bez difuzní infiltrace kostní dřeně. Vede ke vzniku izolovaných osteolytických ložisek bez difuzní osteoporózy. Při punkci mimo ložisko se neprokáže infiltrace kostní dřeně.

Typ d: zcela difuzní infiltrace kostní dřeně myelomovými buňkami bez ložisek nakupení. Způsobí difuzní odbourávání kosti, tedy difuzní osteoporózu.

Typ e: difuzní infiltrace kostní dřeně s nakupením myelomových buněk v ložiscích. Vede ke vzniku osteolytických ložisek ve skeletu a k difuzní osteoporotizaci kosti. Na rozdíl od typu c prokáže necílená punkce kostní dřeně mimo ložisko infiltrace kostní dřeně myelomovými buňkami.

zvyšovat tvorbu RANKL a snižovat produkci osteoprotegerinu ve stromálních buňkách.

Zda se objeví difuzní osteoporóza, nebo osteoporóza s ložisky osteolýzy,

či jen ložiska osteolýzy, závisí na rozložení myelomových buněk ve skeletu. Jsou-li myelomové buňky ve skeletu rozestý difuzně, pak je odbourávání kostí difuzní a výsledkem je osteoporóza. Nej-

Tab. 1. Výsledky metaanalýzy účinku bisfosfonátů [10].

Kostní morbidita	OR (Overall, risk, celkové riziko)	Dolní hranice CI	Horní hranice CI	Počet studií	Počet pacientů	p-hodnoty
vertebrální fraktury	0,692	0,571	0,840	7	3 238	0,0001
ne-vertebrální fraktury	0,653	0,540	0,791	9	3 376	0,0001
kombinované fraktury	0,653	0,547	0,780	7	2 758	0,0001
analgetická radioterapie	0,674	0,573	0,791	8	3 140	0,0001
míšní komprese	0,714	0,470	1,083	6	2 628	0,113
ortopedické výkony	0,698	0,463	1,051	5	2 556	0,086
hyperkalcemie	0,544	0,364	0,814	11	3 894	0,003

CI = confidential interval, interval spolehlivosti

častěji však dochází k difuznímu rozptýlení s tvorbou milimetrových ložisek, což se projeví vznikem difuzní osteoporózy s disperzními osteolytickými ložisky. Zcela výjimečně má rozložení myelomových buněk v kosti ložiskový charakter vedoucí k tvorbě izolovaných osteolytických ložisek bez osteoporotizace skeletu mezi ložisky. Způsob uložení myelomových buněk ve skeletu má dopad i na diagnostiku, kdy v některých případech je necílená biopsie nevytěžná a nutný je odběr tkáně přímo z ložiska. Schematicky je postižení skeletu myelomovými buňkami znázorněno na obr. 2.

Od 80. let minulého století je známa skupina léků, která fyzikálně chemickým působením blokuje odbourávání vápníku z kostí a selektivně inhibuje osteoklasty, a tou jsou bisfosfonáty [3,9]. Bylo prokázáno (tab. 1), že pacienti s mnohočetným myelomem, kteří jsou dlouhodobě léčeni bisfosfonáty, mají oproti kontrolní skupině, která je neuzivá, (I) nižší počet patologických fraktur, (II) nižší počet spinálních komplikací (zátky pro míšní kompresi), (III) méně epizod hyperkalcemie a (IV) menší konzumaci analgetik, včetně analgetické radioterapie [10,11]. Při podávání těchto léků se rovněž zvyšuje hustota kostní tkáně měřená denzitometricky [12].

U většiny pacientů s mnohočetným myelomem nedochází po dosažení kompletní remise onemocnění ke zmenšování osteolytického ložiska, tedy k novotvorbě hydroxyapatitových struktur. Uvedené účinky bisfosfonátů pouze brání progresi osteolýzy. Při ozáření

velké léze v nosném skeletu je sice zřejmá reparační reakce, která se projevuje jako sklerotizace okrajů osteolytické dutiny, ale vede jen k mírnému zvýšení pevnosti kosti. Ke skutečnému zhojení osteolytického ložiska dochází u pacientů výjimečně [3,5].

Jedním z nových, vysoce účinných, moderních prostředků cílené biologické léčby pro mnohočetný myelom je bortezomib, první inhibitor proteazomu zavedený do klinické praxe, který v kombinovaných režimech s cytostatiky a kortikoidy nalézá své uplatnění jak v rámci léčby první linie, tak i u pacientů s relapsem onemocnění [8,13,14]. Kromě svého antimyelomového působení stimuluje bortezomib rovněž novotvorbu kostí tím, že aktivuje diferenciaci osteoblastů. Popsán byl vzestup sérových koncentrací kostního izoenzymu alkalické fosfatázy, osteokalcinu a N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) u pacientů léčených bortezomibem, a to i v kombinovaných režimech s dexametazonem, který má na osteoblasty opačný, inhibiční efekt [6–8]. Tento účinek na budování kostí se projevil i bez podpůrné léčby bisfosfonáty [8]. Zprávy o radiograficky patrném hojení osteolytických defektů jsou však méně časté a obrazovou dokumentací se nám podařilo nalézt pouze v práci autorů Ozaki et al [7], jimž se pomocí vyšetření výpočetní tomografií podařilo zachytit výrazné zmenšení kostních lézí u dvou pacientů, kteří dosáhli velmi dobré parciální remise po 1 a 3 cyklech léčby s bortezomibem a dexametazonem.

Původní tvrzení, že osteolytická myelomová ložiska zůstávají beze změny i po dosažení kompletní remise, nemusí v éře nových léků platit, což dokládá náš popis případu. Tyto zkušenosti nelze generalizovat, mohou však signalizovat skutečnost, že něco podobného je při kombinaci bisfosfonátů a bortezomibového režimu při dosažení kompletní remise možné a že je třeba věnovat tomuto tématu více pozornosti.

Závěr

U mnohočetného myelomu většinou v době kompletní remise dochází pouze k zastavení progresu osteolytických ložisek. Hojení osteolytického ložiska není u mnohočetného myelomu obvyklé. Reparační projevy se většinou omezí na sklerotizaci stěn osteolytické dutinky viditelné na rentgenovém snímku jako zesílení kontury osteolytického ložiska [3].

Tento případ je výjimečný v tom, že pozorujeme na rentgenových snímcích rekalcifikaci a hojení osteolytického ložiska, tedy výrazné zmenšování jeho rozměrů. Domníváme se, že k němu přispěla jednak kompletní remise nemoci docílená režimem s bortezomibem a jednak dlouhodobá systematická léčba bisfosfonáty a zřejmě také v literatuře popisovaný stimulační vliv bortezomibu na aktivitu osteoblastů. Tímto příkladem dokladujeme, že jen účinná léčba mnohočetného myelomu může vést nejen k zastavení osteolýzy, ale také že může stimulovat reosifikaci původního osteolytického ložiska.

Literatura

1. Adam Z, Mayer J, Hájek R et al. Terapie mnohočetného myelomu: zhodnocení přínosu vysokodávkované chemoterapie, interferonu alfa a bisfosfonátů. *Klin Onkol* 1999; 12(2): 35–44.
2. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997; 80 (Suppl 8): 1557–1563.
3. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. *Kostní nádorová choroba*. Praha: Grada 2005.
4. Ščudla V, Budíková M, Petrová P et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 171–181.
5. Bačovský J, Ščudla V. Současné možnosti vyšetření skeletu u mnohočetného myelomu. *Int Med pro Praxi* 2004; 6(8): 385–388.
6. Heider U, Kaiser M, Müller C et al. Bortezomib increases osteoblast activity in myeloma patients irrespective of response to treatment. *Eur J Haematol* 2006; 77(3): 233–238.
7. Ozaki S, Tanaka O, Fujii S et al. Therapy with bortezomib plus dexamethasone induces osteoblast activation in responsive patients with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2007; 86(2): 180–185.
8. Lund T, Søre K, Abildgaard N et al. First-line treatment with bortezomib rapidly stimulates both osteoblast activity and bone matrix deposition in patients with multiple myeloma, and stimulates osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Eur J Haematol* 2010; 85(4): 290–299.
9. Pour L, Hájek R, Adam Z. Výběr bisfosfonátu k léčbě kostního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klin Onkol* 2005; 18(5): 172–177.
10. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8(4): 1–176.
11. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002068.
12. Adam Z, Prokeš B, Hájek D et al. Vzestup kostní denzity u nemocných s mnohočetným myelomem léčených clodronátem. *Vnitř Lék* 1994; 40(11): 726–729.
13. Vokurka S. Bortezomib v léčbě mnohočetného myelomu u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 242–244.
14. Špička I. Bortezomib v 1. linii terapie – další zlepšení výsledků léčby mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie* 2009; 5(2): 113–248.

Může pacient v terminálním stadiu onkologického onemocnění důstojně zemřít doma? A za jakých podmínek?

Can Cancer Patient in Terminal Stage of Cancer Die with Dignity at Home? And under what Conditions?

Slováček L.^{1,2}, Šimková M.², Petera J.¹, Filip S.^{1,2}

¹ Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové

² Ambulance paliativní onkologické péče, KOC FN Hradec Králové

Souhrn

Autoři se ve svém krátkém sdělení zabývají problematikou paliativní onkologické péče o nemocné v terminálním stadiu onkologického onemocnění. Sdělení je obohaceno o vlastní zkušenosti autorů s poskytováním tohoto typu péče nemocným, kteří mají přání zemřít doma.

Klíčová slova

paliativní onkologická péče – onkologický pacient – terminální stadium – úmrtí

Summary

In their brief communication, the authors are discussing the issue of palliative care for cancer patients in terminal stage of cancer. The authors are also contributing their own experience with the provision of such care to patients who wish to die at home.

Key words

palliative cancer care – cancer patient – terminal stage – death

Podpořeno výzkumným projektem MZ ČR č. 00179906 a specifickým vysokoškolským výzkumem UK Praha č. 53251.

Supported by the Czech Ministry of Health's research grant No. 00179906 and the Specific Higher Education Research Grant of the Charles University in Prague No. 53251.

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.



doc. MUDr. Ladislav Slováček, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie,
LF UK a FN Hradec Králové
Ambulance paliativní onkologické
péče, KOC FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové 5
e-mail: ladislav.slovacek@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 12. 2010

Přijato/Accepted: 3. 1. 2011

Úvod

V České republice jsou od druhé poloviny 80. let 20. století druhou nejčastější příčinou smrti zhoubné novotvary [1]. V roce 2009 zemřelo v České republice na zhoubný novotvar celkem 27 700 osob (tj. 25,8 % ze všech zemřelých). Přitom u mužů byl podíl zhoubných novotvarů na celkové úmrtnosti vyšší než u žen [1,2]. Standardizovaná úmrtnost na onemocnění zhoubnými novotvary v Královéhradeckém kraji na 100 tisíc osob byla v roce 2009 u mužů 28 % (930,1 mužů) a 25,3 % u žen (570,8 žen) [2]. Počet zemřelých na onemocnění zhoubnými novotvary (C00–D48) v Královéhradeckém kraji v roce 2009 byl 851 (15 %) z celkového počtu 5 692 úmrtí. V okrese Hradec Králové zemřelo na onemocnění zhoubnými novotvary v roce 2009 261 osob, v okrese Jičín 115, v okrese Náchod 180, v okrese Rychnov nad Kněžnou 95 a v okrese Trutnov 200 osob [2].

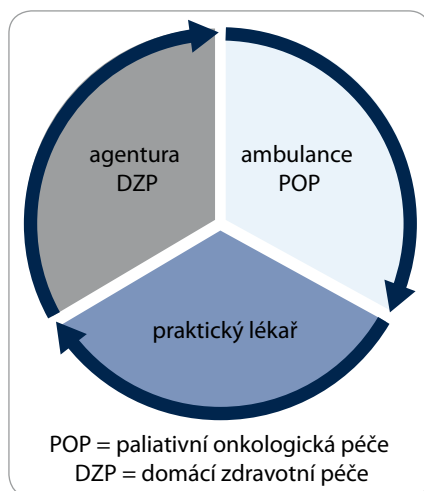
Paliativní onkologická péče o nemocné v terminálním stadiu onkologického onemocnění

Paliativní onkologická péče (POP) hraje zásadní roli v péči o nemocné v terminálním stadiu onkologického onemocnění [3]. Hlavním cílem této péče je zajistit především důstojné umírání [3,4]. Z vlastních zkušeností můžeme konstatovat, že POP o tyto nemocné je v klinické praxi zajišťována čtyřmi složkami:

1. ambulancí paliativní onkologické péče při Komplexním onkologickém centru FN v Hradci Králové,
2. praktickými lékaři,
3. agenturami domácí zdravotní péče či mobilními hospici,
4. lůžkovým hospicem [5,6].

Obzvláště důležitá je spolupráce mezi prvními třemi zmíněnými složkami u pacientů, jejichž přáním je zemřít doma (obr. 1).

V systému poskytování POP je zapotřebí vyzdvihnout práci agentur domácí zdravotní péče či mobilních hospiců, které zajišťují až 80 % veškeré POP s důrazem kladeným na kvalitní ošetrovatelskou péči. Zbýlých 20 % POP zajišťuje ambulance paliativní onkologické péče (klinický onkolog či lékař se specializací



Graf 1. Systém péče o nemocné, kteří mají přání zemřít doma.

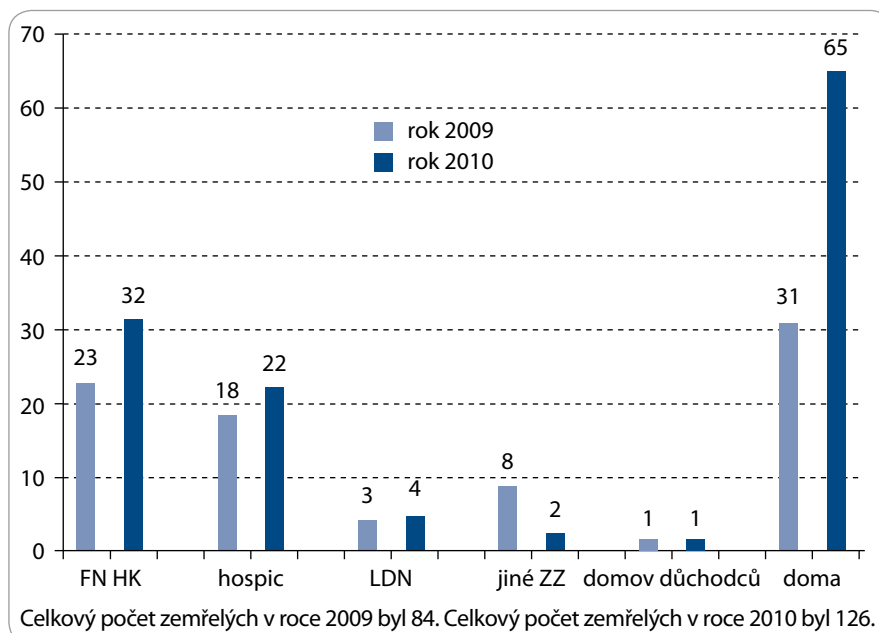
pro obor paliativní medicína a léčba bolesti) s praktickými lékaři. Tato péče zahrnuje především léčbu symptomů, zejména pak nádorové bolesti, potentními opioidy, dále léčbu nespavosti, psychomotorického neklidu a dyspeptických obtíží [5,6].

Díky funkční spolupráci mezi jednotlivými složkami v systému poskytování POP (ambulancí paliativní onkologické péče, praktickým lékařem a agenturou domácí zdravotní péče či mobilním hos-

picem) se daří zajistit, aby naši pacienti netrávili poslední dny svého života na nemocničním lůžku, ale ve svém domácím prostředí, mezi svými blízkými. Tento fakt dokládá graf 2, který ukazuje počty úmrtí na akutním nemocničním lůžku či lůžku následné péče v porovnání s úmrtími v domácím prostředí u nemocných v terminálním stadiu onkologického onemocnění, kteří byli v letech 2009 a 2010 ošetřováni prostřednictvím ambulance paliativní onkologické péče Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Závěr

V červenci roku 2010 bylo uveřejněno, že „konec života je v Česku pro většinu lidí nedůstojný, osamělý a zbytečně bolestivý“ [7]. Tento fakt přinesl první mezinárodní průzkum kvality umírání, který byl proveden britskou poradenskou společností Economist Intelligence. Česká republika se v tomto průzkumu umístila na 21. místě ze čtyřiceti sledovaných zemí (32 rozvinutých, 7 rozvojových a 1 nejméně rozvinutá) [7]. Co je však velmi znepokojivé, je výsledek v kategorii „dostupnost paliativní péče“, ve které Česko skončilo na 33. místě za Jihoafrickou republikou, Malajsii či Mexikem [7].



Graf 2. Ambulance paliativní onkologické péče Fakultní nemocnice Hradec Králové – počty úmrtí v letech 2009 a 2010.

Z uvedeného vyplývá, že komplexní péče o umírající a obzvláště pak o onkologicky nemocné v terminálním stadiu onkologického onemocnění je v České republice v současné době nedosta-
tečná, vyjma několika onkologických pracovišť, které si „jakousi“ koncepci včetně organizace POP v rámci svých možností vytvořily a implementovaly ji do klinické praxe. Systémové řešení tohoto problému stále chybí, což by mělo

být popudem k zamyšlení a k nápravě situace.

Literatura

1. Zemřelí 2009. Praha: ÚZIS ČR 2010: 8–9. (Zdravotnická statistika)
2. Zdravotnická ročenka Královéhradeckého kraje 2009. Praha: ÚZIS ČR, 2010: 35–36.
3. Slováček L, Filip S. Péče o pacienta v terminálním stavu na onkologickém oddělení. In: Vyzula R (ed). Edukační sborník XXXIV. Brno: BOD 2010: 195–196.
4. Slováček L, Slováčková B, Blažek M et al. Možnosti paliativní léčby u nemocných v terminálním stadiu maligního onemocnění z pohledu internisty. Prakt Lék 2003; 83(12): 711–714.

niho onemocnění z pohledu internisty. Prakt Lék 2003; 83(12): 711–714.

5. Slováček L, Filip S, Šimková M et al. Ambulance paliativní onkologické péče – její funkce a zařazení v systému poskytování zdravotní péče na regionální úrovni. Paliat Med Lieč Boles 2010; 3 (Suppl 3): 16–18.

6. Slováček L, Filip S, Šimková M et al. Ambulance paliativní onkologické péče, funkce a zařazení do systému poskytování zdravotní péče v regionu. In: Ulrychová H, Vašátková I (eds). Sborník přednášek XVI. Královéhradecké ošetrovatelské dny. Hradec Králové: Nucleus 2010: 49–50.

7. Balajová K. Špatná zpráva o českém umírání. Euro: Report 52.

Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž

Cena za nejlepší původní práci publikovanou v roce 2011 v Klinické onkologii

Do soutěže budou automaticky zařazeny
všechny původní (originální) práce, které redakce
obdržela od 1. 11. 2010 do 30. 10. 2011, a budou tak mít
reálnou možnost být publikované v roce 2011.

Nejlepší práce bude oceněna částkou 20 000 Kč.

Informační systémy v radioterapii

Radiotherapy and the Flow of Data and Documentation

Tobiáš P.¹, Šlampa P.¹, Zycháček M.²

¹ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

² Krajská nemocnice Tomáše Bati, a. s., Onkologické centrum, Zlín

Souhrn

V pracovních postupech radioterapie se neustále využívají nové techniky, které zvyšují nároky na informační toky a integraci veškerých nutných informací. Tyto postupy jsou multidimenzionální a zahrnují široké spektrum dokumentů (demografické údaje pacienta, data o radioterapii, diagnostické informace nutné pro stanovení postupu léčby, obrazovou dokumentaci atd.). Data jsou nezbytně nutná pro průběh léčby pacienta a je potřebné zajistit jejich integraci se zdravotní dokumentací pacienta. Dále musejí zajistit ošetřujícímu personálu trvalý a rychlý přístup k potřebným údajům. Vzhledem k různým požadavkům na systémy a jejich různorodé využití je nevyhnutelné použití komunikačních standardů (DICOM, DICOM RT, PACS, HL7) tak, aby byla zajištěna kompatibilita a vzájemná komunikace systémů.

Klíčová slova

informační systém – PACS – patientský elektronický záznam (EMR) – DICOM RT

Summary

Working approaches to radiotherapy are constantly in contact with new techniques that simultaneously require more advanced information flow and integration of all required information. These procedures are multi-dimensional and comprise a broad spectrum of documentation (patient demography, radiotherapy data, information required for diagnosis and treatment specification, illustrative records, etc.). These data are indispensable to the patient treatment process and it is crucial that they be integrated into patient health documentation. They are also necessary to enable long-term and speedy access to the data fields required by staff involved in treatment. In view of the various requirements placed on systems and their range of usage, it is essential that communication standards (DICOM, DICOM RT, PACS, HL7) are employed in such a way as to ensure compatibility and common systems communication.

Key words

information system – PACS – RT PACS – electronic medical record (EMR) – DICOM RT

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ ČR: FUNDIN MZ0MOU2005.

This study was supported by the following research programme of the Ministry of Health of the Czech Republic: FUNDIN MZ0MOU2005.

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.



Ing. Pavel Tobiáš, MBA

Klinika radiační onkologie

LF MU a MOÚ Brno

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: pavel.tobias@elekta.com

Obdrženo/Submitted: 21. 10. 2010

Přijato/Accepted: 14. 12. 2010

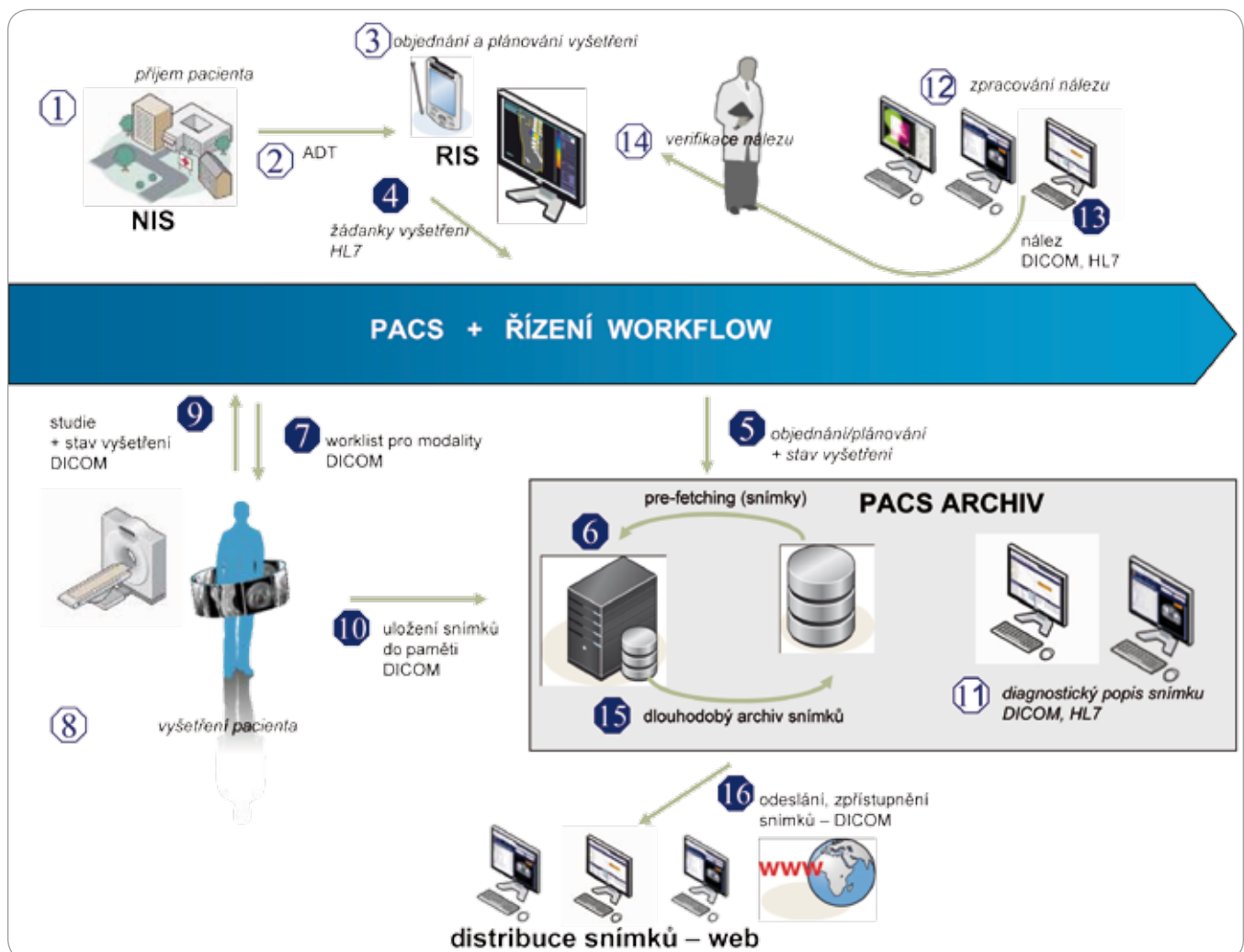
Úvod

V posledních letech se v naší republice zvýšil na radioterapeutických pracovištích počet především lineárních urychlovačů. Od konce roku 2001, kdy bylo v ČR 18 lineárních urychlovačů (LINAC), se tento počet do roku 2009 více než zdvojnásobil; v současnosti je v naší republice evidováno 40 urychlovačů [1]. Spolu s nárůstem počtu ozařovačů dochází rovněž k rozvoji nových metod ozařování, plánování terapie (IMRT – intenzitně modulovaná radioterapie) a metod přesné lokalizace cílových objemů pomocí kV diagnostické techniky, např. obrazem řízené radioterapie (IGRT). Tyto nové metody přinesly významné kvalitativní změny v oblasti léčby zářením a vyšší počet LINAC má samozřejmě pozitivní vliv na vyšší počet ozářených pa-

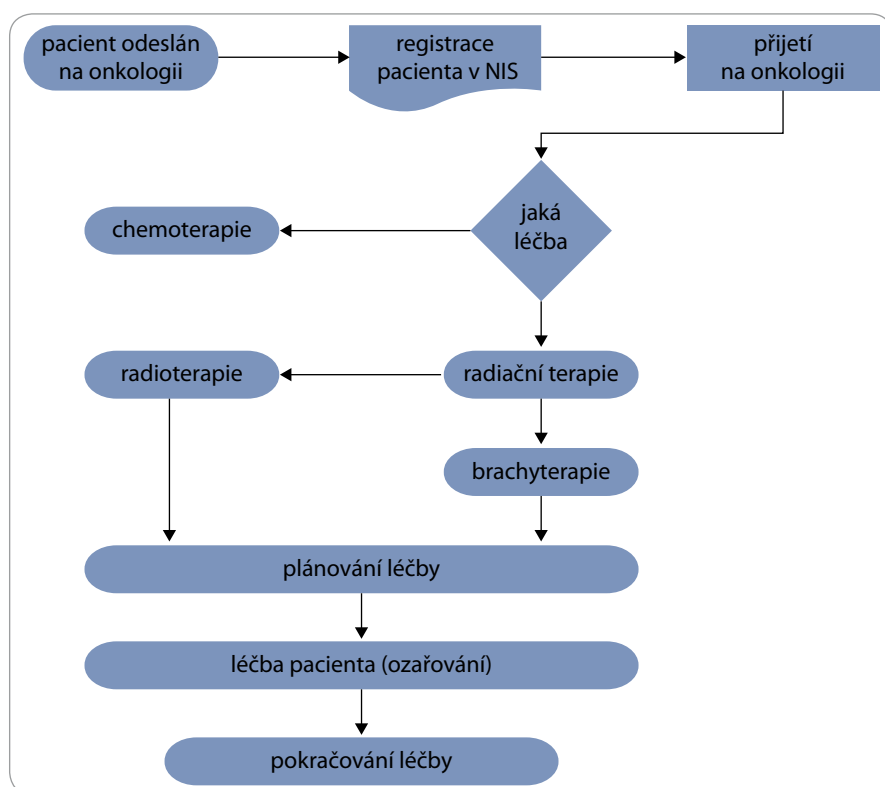
cientů. Díky rychle se vyvíjejícím technologiím v radiační terapii lze dnes sestavit systémy, které zajistí potřebnou úroveň integrace pro radioterapeutická pracoviště.

Vyšší počet pacientů léčených radioterapií s paralelním využitím nových metod generuje nové nároky na patientskou dokumentaci z hlediska obsahu, kvantity uchovávaných dat, jejich dostupnosti, přehlednosti a přístupu k nim. Následkem toho se zvyšují nároky na kapacitu uchovávané dokumentace a přístup k ní. Rovněž objemy patientských obrazových dat velmi prudce narůstají, a to díky novým technologiím v diagnostice, ale i v radioterapii a také díky novým možnostem v oblastech informačních technologií (IT) a digitální archivace patientských dat. Z těchto dů-

vodů dochází v posledních letech k rozvoji a využití IT technologií nejen v oblasti radiodiagnostiky, ale i v radioterapii. Jestliže v roce 2000 bylo digitální diagnostickou technikou a patientským archivačním a komunikačním systémem (PACS) vybaveno pouze několik pracovišť (méně než 3 %), tak v dnešní době disponuje těmito technologiemi více než 80 % diagnostických klinik a oddělení. Tyto trendy zasáhly i oblast radioterapie. Nárůst počtu pacientů, objemy patientských dat, nutnost interdisciplinárního přenosu informací, jejich zpracování a nastavení pracovních a datových toků generují nutnost vzájemné komunikace diagnostických a terapeutických systémů. Aby bylo možno zajistit vzájemnou komunikaci systémů, je pro digitální zobrazení a komunikaci v lékař-



Obr. 1. Datové toky v procesu generování patientských obrazových dat na radiodiagnostickém oddělení a jejich integrace do patientského záznamu.



Obr. 2. Obrázek ilustruje rozhodovací proces o postupu léčby pacienta na oddělení radiační onkologie [4].

ských standardech používáno standardu DICOM (jeho předchůdci – ACR NEMA z roku 1982, další verze ACR-NEMA 2.0 z roku 1988 a hlavní reforma nazvaná DICOM), který integruje existující standardy přenosu obrazu a patientských informací od roku 1992 a specifikuje standardy **digitálních obrazových systémů v medicíně pro zpracování obrazů a přenosů informací** [2,3].

Systém DICOM se stal jedním ze základních stavebních kamenů pro implementaci, přenos a uchování obrazových záznamů (PACS), které umožňují komunikaci mezi různými zařízeními v radiologii a v radioterapii. DICOM standardy umožňují archivovat obraz společně s příslušnými patientskými informacemi. Velmi specifická zobrazení v radiační terapii (text, grafy a linie izodózního plánu a jejich superpozice v lékařském zobrazení) vytvářejí podklad pro vznik speciálních informací v radiační terapii a jejich atributů.

Pracovní postupy v radiodiagnostice

Srovnání postupů práce v radiologii s pracovními postupy v radiační terapii

ukazuje rozdíly mezi informačními požadavky těchto dvou specializací v lékařství. Na obr. 1 jsou znázorněny datové toky při procesu diagnostiky daného pacienta na radiodiagnostickém oddělení. Předtím než byla oddělení digitalizována, byl tento postup prováděn manuálně s využitím analogové (tištěné) dokumentace a klasických filmů. S implementací digitální radiografie a PACS systémů se práce velmi zjednodušila. Po příjezdu pacienta do nemocnice, jeho registraci do nemocničního informačního systému (NIS) a do radiologického informačního systému (RIS) (kroky 1–3) jsou identifikační údaje pacienta s žádostí o vyšetření přeneseny prostřednictvím řídicích funkcí PACS do příslušných modalit (kroky 4–7) a zároveň je systémem připraven soubor dřívějších vyšetření pacienta. Po provedení vyšetření jsou snímky uloženy a zároveň jsou systémem distribuovány na požadovaná pracoviště (kroky 8–12), kde je doplněn jejich popis a na základě radiologem provedené diagnostiky (kroky 12–14) je specialistou stanoven další postup v diagnostice či léčbě pacienta. Paralelně jsou

snímky včetně popisu uloženy do obrazového archivu a rovněž distribuovány na další (kompetentní) pracoviště (kroky 15–16), kde jsou k dispozici ošetřujícímu personálu.

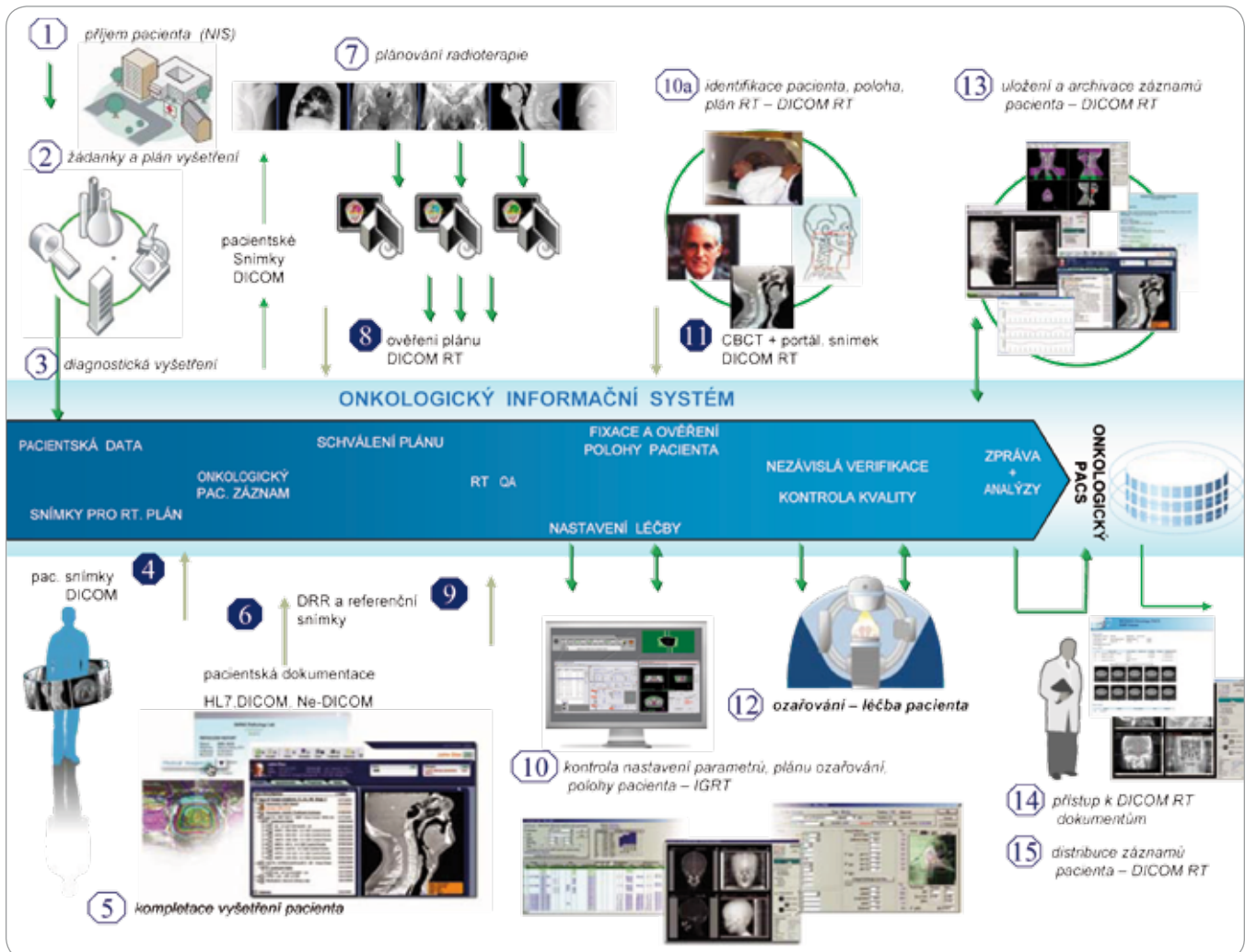
Tento systém práce je schopen ušetřit spoustu času a námahy při hledání starých snímků, při přípravě hlášení a kompletaci dokumentace pacienta. Navíc použití PACS systému umožňuje prohlížení snímků z různých modalit a jejich eventuální integraci. Veškeré archivované snímky a dokumenty jsou personálu rychle a snadno k dispozici bez obav ze ztráty datové nebo obrazové dokumentace.

Pracovní postupy v radiační terapii

Radiační terapie představuje dva základní typy modalit – externí radioterapii a brachyterapii. Na základě doporučení odesílajícího lékaře je pacient zaregistrován do NIS na oddělení radiační onkologie. Radiační onkolog vyšetří pacienta a určí další vhodný postup v diagnostice a léčebnou strategii na základě předchozích výsledků a léčebných zpráv. Při rozhodnutí o léčbě zářením bude u pacienta stanoven harmonogram plánování a zahájení léčby. Při plánování radioterapie je základní metodou CT vyšetření, nicméně v mnoha případech se začíná využívat i kombinací několika diagnostických metod (CT + PET, CT + MRI).

Obr. 2 ukazuje schematický přehled pacientovy léčby na oddělení radiační onkologie [4].

Cílem plánování léčby je distribuovat nejvyšší možnou homogenní dávku záření do plánovacího objemu, ale zároveň minimalizovat dávku do okolní zdravé tkáně, zvláště pak do citlivých (kritických) orgánů. Informace získané z diagnostických snímků jsou velmi důležité pro plánování procesů radiační terapie (obr. 3). Celý proces plánování radioterapie začíná lokalizací cílového objemu (národu). K tomuto účelu si lékař objedná plánovací diagnostická vyšetření (CT, MRI, PET CT) dle pravděpodobné lokalizace a struktury nádoru (kroky 2–6). Patientské informace, včetně žádanky o vyšetření, jsou doručeny do přijímacího místa příslušné modalit (DICOM WORKLIST) a zobrazeny na pracovní stanici. Po provedení diagnostického vy-



Obr. 3. Obrázkové schéma popisuje obecné procedury zahrnuté v plánování radioterapie a vlastní radioterapii současně s datovými toky patientských a obrazových informací.

šetření jsou snímky (formát DICOM) přiřazeny k dokumentaci pacienta (krok 4) a uloženy do databáze systému jako součást chorobopisu pacienta. DICOM snímky (CT skeny, skeny magnetické rezonance – MRI nebo skeny pozitronové emisní tomografie – PET) jsou potom odeslány (kroky 5, 6) do plánovacího systému (TPS), kde je konkretizován plán ozáření cílového objemu (krok 7).

Každý plán musí být vyhodnocen a ověřen (kroky 7 a 8), musí obsahovat histogram objemu dávky a planární distribuci dávky. Detailní analýza distribuce dávky je důležitá pro dávku v cílovém objemu a pro přesné zjištění „teplých“ a „studených“ míst v izodózním plánu. Výsledné rozložení dávky je často limitováno prioritou kritických orgánů (OAR). Tyto faktory jsou v mnoha případech

s výhodou korigovány při použití technik plánování IMRT a korekce polohy pomocí IGRT (umožňuje zmenšit ochranné lemy). Pro ověření polohy a izodózního plánu léčebného pole jsou využívány snímky ze simulátoru nebo virtuálního simulátoru. Nazývají se digitálně rekonstruované radiografy (DRR) a budou sloužit jako referenční obrázky pro ověření léčby (krok 9). Hotový plán je prezentován radiačním onkologům pro vyhodnocení a schválení léčby (krok 8).

Je-li ozařovací plán schválen, radiační onkolog předepíše léčbu (kroky 10, 11) – ozařovací protokol, včetně časové posloupnosti (časový plán / rozložení ozařování v čase, frakcionace). Protokoly záznamu léčby s veškerými detaily plánování a léčby jsou po zpracování a ověření uloženy jako součást dokumentace

pacienta a vzhledem k tomu, že jsou uloženy v digitální formě, je možné je kdykoliv využít pro léčbu (zářením i dalšími metodami, např. chemoterapií) a také pro porovnání úspěšnosti terapie nebo v případě jejího opakování z důvodů recidivy onemocnění. Digitalizace procesů umožňuje automatické ukládání dat a jejich využití v procesu komplexní terapie.

Před vlastní léčbou zářením je nutné přezkoumání přesnosti plánu léčby s ohledem na velikost léčených polí, nastavení, stínění. Další ověření se provádí přímo na lineárním urychlovači. Pro toto ověření je lineárním urychlovačem generován portálový snímek, popř. kV zobrazení polohy pacienta (CBCT – Cone Beam CT – krok 11), buď jako filmový snímek (manuální zpracování), nebo di-

gitální portálový snímek, eventuálně digitální sekvence z CBCT.

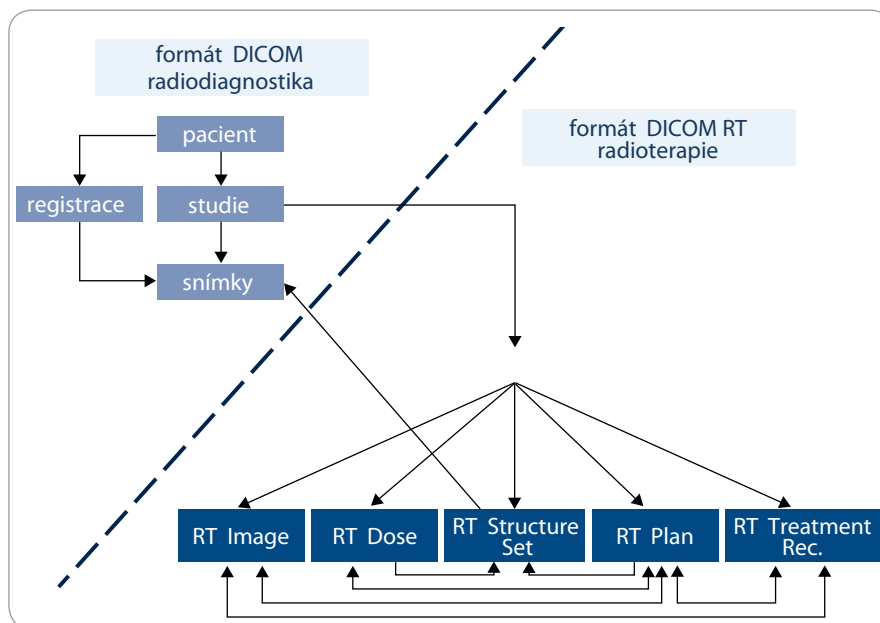
Po ověření všech uvedených dat, hodnot, plánů, stanovení ozařovací polohy a dávky kompetentní radiační onkolog schválí postup a radiační léčba může být zahájena (krok 12). Je nutné zdůraznit a uvědomit si, že tento relativně velký objem dat (dříve obsáhla papírová dokumentace) je všem kompetentním pracovníkům k dispozici *on-line* – okamžitě a přehledně, což významně zvyšuje bezpečnost i komfort práce.

Kompletní terapie je po celou dobu (5–8 týdnů) monitorována a veškerá data o každé léčebné sekci, včetně záznamu dávky radiace, kumulované dávky, veškerých korekcí dávek, polí i polohy (krok 13) jsou zaznamenávána a archivována. Během léčby jsou rovněž požadovány ověřující snímky (eventuálně CBCT) k zajištění přesnosti ozařování cílového objemu, které jsou rovněž součástí elektronického záznamu pacienta (Electronic Medical Record – EMR). Po ukončení léčby je celkový záznam sumarizován a archivován v onkologickém či radio-terapeutickém informačním systému (RT IS) nebo v RT PACS. Systém je kdykoliv schopen vygenerovat kompletní dokumentaci pacienta včetně všech vyšetření, plánů, verifikací a další předepsané dokumentace a zároveň jsou všechna patientská data trvale přístupná všem kompetentním pracovníkům onkologie (kroky 14 a 15).

Porovnání pracovních postupů radiologie a radioterapie

Radiologie zajišťuje v první řadě generování diagnostických snímků a rovněž jejich popis a stanovení diagnózy. Radioterapie využívá tyto snímky pro plánování léčby a také pro ověření léčby. V radiologii se považuje proces za kompletní, jakmile jsou nálezy na snímcích popsány a uloženy do pacientovy dokumentace. Toto je však jen začátek radioterapie. Plánování léčby, vlastní léčba, konzultace a následné dodatečné postupy v radioterapii generují odlišné informace, než vyžaduje radiologie (obr. 4) [3,5].

Při porovnání pracovních postupů v radiologii, kde jsou za data považovány snímky a jsou spolu s popisem společně generovány, v radioterapii pracovní po-



Obr. 4. Vzájemný vztah a návaznost radioterapie na radiodiagnostiku a objektů DICOM a DICOM RT [3].

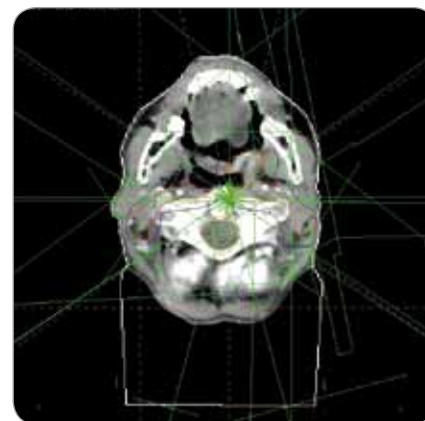
stupy zahrnují dodatečné snímky a informační data, která jsou generována s prodlevou a s návazností na další kroky. I když se struktura zdá být v mnoha oblastech podobná, jsou informační objekty DICOM různé. DICOM snímek v radiologii poskytuje ucelenou informaci a je umístěn do různých modulů a atributů. V radioterapii jsou diagnostické snímky doplněny řadou dodatečných informací (obr. 4, 5) a teprve poté mohou být generovány jako podklad pro léčbu či řídicí informace systémů pro nastavení parametrů vlastní terapie.

Z těchto důvodů byly na základě standardu DICOM modelu definovány nové datové struktury – v informačních objektech jsou označeny jako **DICOM RT objekty** [3]. Tyto informační objekty obsahují nastavení radioterapie, ozařovacího plánu, dávky záření, verifikačního snímku a záznamu léčby zářením. Nastavení struktury (**RT Structure Set**) léčby zářením je informační objekt definující oblasti významnosti pro radioterapii, jako jsou kontury těla, cílové objemy (CTV, PTV), kritické orgány (OAR), cílová oblast zájmu (ROI) atd.

Ozařovací plán (**RT Plan**) je proces plánování léčby a je rozhodující pro optimální lokalizaci radiačního svazku a pro optimální dávku. Tento protokol zahrnuje určení polohy cílového ob-

jemu a kritických orgánů, stejně jako tvar ozařovaného pole (umístění a velikost) radiačních svazků, včetně jejich dávkování s ohledem na plánovací cílový objem (PTV) a kritické orgány (OAR). Klinický plán léčby může zahrnovat všechny struktury znázorněné na CT snímcích, pozice a velikosti paprsku a distribuci dávky znázorněné na snímku.

Dávka záření (**RT Dose**) určuje distribuci radiační dávky pro léčbu. Je prezentována izodózami a je vyjádřena v procentech nebo v jednotkách dávky (Gy) a je součástí izodózového plánu. Verifikační snímek (**RT Image**) zahrnuje v po-



Obr. 5. Plánovací CT snímek s vyznačenými cílovými objemy a ozařovanými poli.

229

aj.). Modul složené sady pro RT poskytuje rámec pro definování a stanovení oblastí zájmu; každý z nich je spojen s vytvořením odkazů, a to buď s odkazem, nebo bez odkazu do obrázků. Jestliže se strukturovaná sada odkazuje do obrázků, mohou být zobrazeny jako navrstvení obrázků, ve kterých má cílový objem (PTV) a kritický orgán (OAR) samostatné identifikační číslo. V cílové oblasti obrysového modulu je křivka definující cílový objem (ROI) samostatným obrysem nebo spojením dvou nebo více obrysů. Tyto obrysy budou přeneseny do identifikačního čísla cílové zájmové oblasti strukturované sady a do CT obrázků obsahujících příslušné obrysy a křivky (obr. 5).

Využití DICOM RT objektů v radiační terapii a v radioterapeutickém informačním systému

Na odděleních radiační terapie se lze často setkat s rozdílnými autonomně pracujícími systémy pro specifická použití (např. plánovací systém pro každou nebo pro několik modalit radioterapie – konformní 3D zevní radioterapie, stereotaktická radioterapie aj.). Každý systém má své úložiště pro plánování terapie a pro vlastní stanici. Někdy tyto systémy stojí samostatně a jsou pouze limitovány rozhraním s jinými systémy. Jako příklad lze uvést oddělení, kde ozařovací plán je uložen v autonomním plánovacím systému, záznam léčby je uložen v jiném informačním systému a chorobopis s dalšími informacemi o léčbě pacienta je uložen např. v nemocničním informačním systému NIS. Komplexní informace o léčbě pacienta, jejíž části jsou obsaženy ve třech různých systémech, bude uložena na třech různých místech. Tato dokumentace o léčbě je většinou vytištěna a uložena ve složce pacienta. V mnohých případech pak při přípravě a popisu aktuálního stavu pacienta není brán v úvahu předchozí stav a filmová dokumentace, která je uskladněna zvlášť ve filmovém skladu. Pokud dojde ke ztrátě papírového záznamu, informace o pacientově léčbě budou neúplné. Znepokojující je i fakt, že plán léčby ze starého plánovacího systému nemůže být získán (nebo velmi obtížně) po upgrade

systému, z čehož vyplývá, že plán původní léčby je ztracen. Z těchto důvodů je pro oddělení radiační terapie nutno zajistit takový informační systém, který bude schopen integrovat data z různých systémů a uchovávat je v jedné patientské databázi. Ta bude přístupná všem kompetentním pracovníkům oddělení či nemocnice.

Tento systém může nejen výrazně ušetřit čas a námahu při hledání, ale navíc minimalizuje nebezpečí ztráty záznamů a filmů. Problémem takového řešení byla do nedávné doby součinnost systémů různých výrobců. Významnou roli pro sloučení systémů sehrálo definování standardů DICOM a definování DICOM RT objektů.

Současný trend v informačních technologiích směřuje k informačním systémům (IS) – viz obr. 3, 6, což jsou elektronické lékařské záznamy (EPR). Obsahují veškeré lékařské záznamy a zdravotní informace o pacientovi, uložené pod pacientovým jménem nebo identifikačním číslem (ID) pacienta. Je-li do systému zadáno pacientovo jméno nebo ID, jsou kompetentním pracovníkům zobrazeny veškeré pacientovy záznamy bez nutnosti jejich hledání v různých systémech. Díky použití standardů DICOM a objektů DICOM RT jsou vytvořeny reálné předpoklady pro vytvoření takových systémů, které budou integrovat nejen patientské informace a data, ale budou schopny zajistit integraci a komunikaci heterogenních modalit a vytvořit na pracovišti jednotný systém a postup práce (workflow) i při použití systémů různých dodavatelů (obr. 6). Takto koncipované systémy dávají rovněž možnost propojení patientských databází a přenosů (lokálních i vzdálených) radiologických a radioterapeutických dat.

Závěr

Radioterapie je obor, který velmi intenzivně využívá diagnostické snímky a je vysoce technicky orientován. Všechny parametry musejí být zaznamenány pro budoucí využití v další léčbě pacienta. Z těchto důvodů jsou spolu s textovou informací archivovány elektronicky veškeré informace související s plánováním a provedením léčby zářením (zahrnující izodózní plán, dávkově-objemové grafy,

frakcionaci, aplikovanou dávku atd.). Obrazová dokumentace musí být také součástí dokumentační elektronické složky pacienta.

Radiologický DICOM standard v radiodiagnostice i DICOM RT standard pro radioterapii jsou určeny pro integraci, archivaci a sdílení informací. Díky rychle se vyvíjejícím technologiím v radiační terapii lze dnes sestavit systémy, které zajistí potřebnou úroveň integrace pro radioterapeutická pracoviště. Nemocniční informační systémy a radiologický PACS jsou dnes pro většinu pracovišť samozřejmostí a nepostradatelným prostředkem pro léčbu pacientů. Radioterapie se v tomto směru ještě rozvíjí, ale naštěstí tyto systémy nejsou ani u nás pouhou teorií a v několika reálných případech už výrazně zlepšují kvalitu pracovních postupů na pracovišti, jakož i kvalitu přenosu a sdílení informací.

Vysvětlivky:

CBCT – CT s kuželovým svazkem (Cone Beam CT)
CTV – klinický cílový objem (Clinical Target Volume)
DICOM – protokol pro přenos obrazových informací
DICOM WORKLIST – protokol pro přenos patientských informací a parametrů diagnostického úkonu
EMR – patientský elektronický záznam (Electronic Medical Record)
HL7 – komunikační protokol (Health Level 7)
IGRT – obrazem řízená radioterapie (Image Guided Radiotherapy)
IS – informační systém
LU – lineární urychlovač
NIS – nemocniční informační systém
OAR – kritické orgány (tumor volume and the organs risk)
PACS – patientský archivační a komunikační systém (Patient Archiving and Communication System)
PTV – plánovaný cílový objem (Planning Target Volume)
RIS – radiologický informační systém
ROI – oblast zájmu (Region of Interest)
RT IS – radioterapeutický informační systém
RT PACS – radioterapeutický PACS
TPS – plánovací systém

Literatura

1. Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky. Praha. Dostupné z: www.srobf.cz.
2. National Electrical Manufacturers' Association. Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM). Rosslyn, VA: NEMA 1996.
3. DICOM Standard 2003. Available from: <http://medical.nema.org/>.
4. Law MY, Liu B. Informatics in radiology: DICOM-RT and its utilization in radiation therapy. *Radiographics* 2009; 29(3): 655–667.
5. Steil V, Schneider F, Küpper B et al. Patient-centered image and data management in radiation oncology. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(1): 1–7.
6. Health Level Seven: An Application Protocol for Electronic Data Exchange in Health Care Environments. Version 2.1. Ann Arbor, MI: Health Level Seven 1991.

Paliativní péče v České republice v roce 2011 – několik poznámek

Palliative Care in the Czech Republic 2011 – Some Notes

Kabelka L.

Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa, Rajhrad u Brna

Od 1. ledna 2011 je platný nový vzdělávací program nadstavbového lékařského oboru paliativní medicína [1]. Česká paliativní medicína se tak stala atraktivní pro řadu základních specializací. Dospěla nicméně také k rozpoznání řady problémů a výzev, které dosud překrývalo počáteční nadšení, především při rozvíjení paliativní péče v hospicích.

Česká paliativní péče se s ne až tak velkou nadsázkou nachází mezi Skylou a Charybdou a jako plachetnice se snaží vyhnout se ekonomicky či eticky lacinému umírání, eutanázii, dystanázii, odmítání holistického modelu péče, tabuizaci umírání či bránění implementaci paliativní péče do zdravotně-sociálního systému.

V současné době se stala velmi aktuálním tématem geriatrická paliativní péče – a to nejen v České republice. Existuje zde několik oblastí, které vyžadují hlubší zamýšlení a řešení:

- indikace geriatrické paliativní péče
- diskontinuita péče – kdo nese odpovědnost, předepisuje léky, komunikuje s nemocným a jeho rodinou, rozhoduje o úpravách léčby – je to jeden lékař?
- podfinancování
- informovanost a komunikace s pacientem (často narušená kognitivním stavem), s rodinou
- symptomová léčba, role antipsychotik, anxiolytik, analgetik-opioidů
- nutrice a hydratace
- osobní a právní odpovědnost zdravotníků, role rodiny nemocného

V únoru 2011 byla Radou vlády pro lidská práva Vlády ČR podána na jed-

nání Rady vlády ČR Strategie rozvoje paliativní medicíny v České republice do roku 2015. Významnou část tohoto materiálu předložila Česká společnost paliativní medicíny (ČSPM) a odráží se v něm jak léková politika, žádoucí organizační struktura paliativní péče, sociální a legislativní faktory, tak otázky etické. Z velké části tento materiál vychází z podkladů Evropské asociace pro paliativní péči (EAPC), které ČSPM oficiálně ve spolupráci s občanským sdružením Cesta domů přeložila a vydala v ČR na podzim 2010 [2].

S ohledem na připravovaný zákon o dlouhodobé péči, který předkládá Ministerstvo práce a sociálních věcí ČR, byl uveden proces nyní pozastaven. To je ovšem stav nepříjemný už s ohledem na zcela nedostatečnou zajištěnost poskytování paliativní péče a rostoucí potřebu. Základním momentem – jak jsme přesvědčeni – je podpora rozvoje ambulantní paliativní péče, konziliářů a konziliárních týmů. Dle názoru výboru ČSPM je nezbytné v prvních krocích podpořit zakotvení paliativních týmů v rámci Komplexních onkologických center. Širší nabídka služeb pro nevléčitelně nemocné je prvním předpokladem zlepšení kvality péče, vzdělanost v dané oblasti pak nutným předpokladem jejího udržení.

Ve dnech 18.–21. května 2011 se konal v Lisabonu XII. kongres Evropské asociace pro paliativní péči, za účasti téměř 3 000 delegátů z celého světa. Širší účast delegátů z České republiky s řadou především posterových sdělení a prezentace Prahy a české



MUDr. Ladislav Kabelka, Ph.D.

Dům léčby bolesti s hospicem sv. Josefa
Jiráskova 47

664 61 Rajhrad u Brna

e-mail: kabelkal@seznam.cz

Obdrženo/Submited: 6. 6. 2011

paliativní péče byly také součástí přípravy na XIII. kongres EAPC, který se uskutečnil v Praze 30. 5.–2. 6. 2013. Zástupci České společnosti paliativní medicíny se účastní přípravy jak ve vědeckém, tak organizačním výboru.

Základním motto kongresu – „palliative care reaching out“ (Jak dosáhnout na paliativní péči pro ty, co ji potřebují?) dokumentuje situaci nevléčitelně nemocných nejen v rozvojových zemích. Řada států světa o nutnosti implementace paliativní péče do zdravotního a sociálního systému hovoří, řada přijímá mezinárodní závazky a mediálně tuto problematiku podporuje, často ovšem končí u proklamací. A tak se komplexní, na pacienta a jeho blízké orientovaná péče poskytuje jen malému procentu potřebných.

Důvody diskrepance mezi deklarovanými záměry a praxí jsou organizační, legislativní, mnohde se hovoří o financování. Skutečnost je ale jiná – základním důvodem je hodnotová devalvace moderní společnosti, či chcete-li moderního světa, který přes lesk úspěchů přístrojové medicíny odmítá vidět nemoc (stejně jako umírání) v kontextu

života. I o této zkušenosti posledního desetiletí hovořili významní představitelé evropské i světové paliativní medicíny a péče.

Lisabonský kongres je za námi a je třeba se dívat vpřed. VII. světový výzkumný kongres EAPC se uskuteční 7.–9. 6. 2012 v Trondheimu, Norsko. Ukončení přihlášek pro abstrakta je 15. října 2011, www.eapcnet.eu/research2012.

III. česko-slovenská konference paliativní medicíny se uskuteční v Olo-

mouci 24.–25. 11. 2011, www.solen.cz. Přihlášky k aktivní účasti jsou přijímány do 16. 9. 2011. Základní programové bloky:

- Léčba bolesti
- Výživa u pacientů v paliativní péči
- Léčba kostních metastáz
- Integrace paliativní péče do systému zdravotnictví a do vzdělávání
- Psychologické aspekty paliativní medicíny

V případě zájmu o spolupráci s Českou společností paliativní medicíny je možno využít kontaktní adresu info@paliativnimedicina.cz.

Literatura:

1. Vzdělávací program nástavbového oboru Paliativní medicína. Dostupné z <http://www.paliativnimedicina.cz/aktualita/vzdelavaci-program-nastavboveho-oboru-paliativni-medicina>.
2. Standardy a normy hospicové a paliativní péče v Evropě. Dostupné z <http://www.paliativnimedicina.cz/pal-med/standardy-paliativnich-postupu/standardy-normy-hospicove-paliativni-pece-v-evrope>.

Avastin v léčbě karcinomu prsu

V posledním roce neutuchá diskuze o tom, zda je Avastin přínosem pro léčbu nemocných s metastatickým karcinomem prsu. V USA sice poradní komise doporučila zrušení registrace, avšak FDA již dvakrát konečné rozhodnutí odložil. V Evropě je situace zcela odlišná. Nejen že byl potvrzen přínos

Avastinu v kombinaci s paklitaxelem, ale nyní komise pro humánní medicínské produkty na základě výsledků studie RIBBON-1 doporučila rozšíření indikace o kombinaci Avastin + Xeloda. Konečné rozhodnutí EMA, a tedy rozšíření registrace se očekává během června.

redakčně upraveno
zodpovědná osoba:

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Klinická onkologie

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: klinickaonkologie@mou.cz

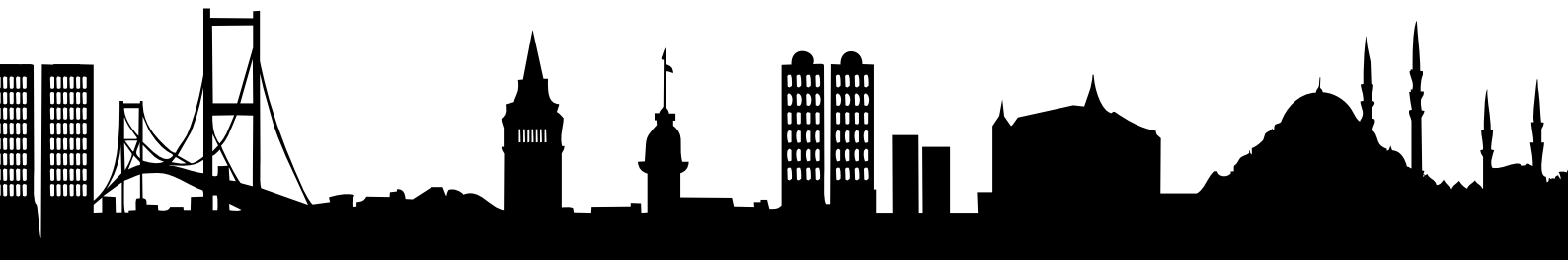
EXCELLENCE in Oncology

Translating research into best patient care

22-25

FEBRUARY 2012

ISTANBUL, TURKEY



- ▶ **A groundbreaking international conference in the field of Oncology and Cancer Research** that recruits the leading thought-leaders to present their latest scientific findings, as they relate to clinical practice.
- ▶ Designed by the leading global oncologists, the who's who of international cancer medicine experts, and produced exclusively for their peers and colleagues to collectively learn from their latest developments and discoveries.

Main thematic axes:

- ▶ Prevention & Early Diagnosis of Cancer
- ▶ Diagnosis & Staging of Cancer
- ▶ Treatment of Cancer and Supportive Care of Cancer Patients

Who should attend?

Addressed primarily to medical oncologists, surgical oncologists and radiation oncologists while also of interest to pathologists, radiologists and translational-oriented researchers



Conference features:

- ▶ A plethora of distinguished speakers from across the world of oncology
- ▶ A comprehensive annual review of the latest emerging evidence and clinical practices
- ▶ Exclusive structured and unstructured networking opportunities
- ▶ Awards and scientific recognition for the best abstract submissions



Don't miss
EiO 2010 Webcasts available @
www.excellence-in-oncology.org

Deadline for abstract submission

- ▶ September 30, 2011

Deadline for "early bird" registrations:

- ▶ June 17, 2011

▶ www.excellence-in-oncology.org

▶ eio-info@candc-group.com

Conference Organiser:



www.CandC-group.com

E. eio-info@candc-group.com
T. +30 210 68 89 130
F. +30 210 68 44 777
www.excellence-in-oncology.org
1A, Pierias Str., 144 51
Metamorfossi, Athens Greece



Association Management
Professional Congress Organiser
Events & Destination Management
Strategy & Communication

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 5. 4. 2011 v Praze

Přítomni: Vorlíček, Aschermannová, Jelínková, Stáhalová, Petruželka, Abrahámová, Bartoš, Cwiertka, Fínek

Omluveni: Feltl, Petera, Vyzula, Žaloudík

Hosté: Ryška, Ryska, Zavoral

Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru ČOS.

Výbor uctil minutou ticha památku zemřelé MUDr. O. Přibylkové.

1. Multidisciplinární indikační seminář k určení optimálního způsobu léčby u nemocných se solidními nádory:
 - Prof. Ryska představil návrh nového výkonu vymezující povinnost mezioborového indikačního semináře jako podmínku hrazení zvláště nákladného způsobu léčby.
 - Diskuze – Fínek, Petruželka, Ryška, Jelínková, Stáhalová
 - Návrh bude prodiskutován elektronickou cestou.
 - Všechny poznámky a připomínky poslat k rukám prof. Vorlíčka e-mailem, tyto pak budou zpracovány na příštím výboru ČOS. Jeho znění naleznete na http://www.linkos.cz/odbornici/org_info/indikacni-seminar.pdf.
2. Změna paradigmatu vyšetřování HER2 u karcinomu prsu:
 - Prof. Ryška – změna paradigmatu vyšetřování HER2 u karcinomu prsu. Kompletní přednáška viz http://www.linkos.cz/odbornici/org_info/ryska_vybor%20COS_web.pdf.
 - Diskuze – nová kritéria testování karcinomů prsu HER 0,+
 - Výbor ČOS doporučuje provést jednoroční pilotní projekt hrazený z podpůrných zdrojů, poté zhodnotit a následně rozhodnout o zařazení nových doporučení do Modré knihy.
3. Informace o průběhu prvního kola voleb:
 - Prim. MUDr. Aschermannová – informace o průběhu prvního kola voleb – odevzdáno 233 platných volebních lístků.Po oslovení všech kandidátů byla vytvořena kandidátka pro výbor a pro revizní komisi pro II. kolo voleb se sběrem hlasovacích lístků do 30. 4. 2011.
 - 13. 5. 2011 bude druhá schůze volební komise a sčítání hlasů.
 - 27. 5. 2011 poslední schůze výboru a ukončení jeho činnosti.
 - 21. 6. 2011 schůze nového výboru v Hradci Králové a volby funkcí do obou orgánů – výboru a revizní komise.
4. Informace o jednání s plátcí zdravotní péče:
 - Prof. Vorlíček – pro rok 2011 bude pravděpodobně vytvořen „budget“ (měsíc), který bude reprezentovat rok 2009 (původně 2010).
 - Nepřijatelné je vytvoření individuálních dohod jednotlivých pracovišť s plátcí.
 - Nová schůzka se zástupkyní VZP MUDr. Friedmannovou a členy výboru ČOS proběhne v nejbližším termínu a termín bude oznámen členům výboru, aby byla možná jejich účast.
5. Tisková konference:
 - Prof. Vorlíček – otázka, zda-li uspořádat tiskovou konferenci odstupujícího výboru ČOS – konsenzus výboru ANO, předběžně 31. 5. 2011.
 - Navrhovaná témata: NOR, Modrá kniha, linkos, spolupráce s pojišťovnami
6. Nové stanovы:
 - Prim. MUDr. Aschermannová – informace o nových stanovách ČLS JEP, výbor ČOS nemá připomínky
 - Stanovы jsou přístupné na webu ČLS JEP.
7. NOR:
 - MUDr. Jelínková – informace o nedostatečném stavu hlásivosti ZN NOR bude zaslána prof. Blahošovi k rozeslání všem odborným společnostem s doporučením, jak postupovat při cestě k náhradě.

8. Záštity:

- Workshop – Oportunní infekce u hematoonkologických nemocných Brno pořadající instituce: Česká leukemická společnost pro život 28.–29. 4. 2011
- III. česko-slovenská konference paliativní medicíny Olomouc, pořadatel Česká společnost paliativní medicíny 24.–25. 11. 2011.

9. Noví členové:

MUDr. Jana Příbylová, MUDr. Martina Zimovjanová, MUDr. Tomáš Pokrivčák, MUDr. Petra Říhová, MUDr. Filip Čečka, MUDr. Katarina Večeřová, MUDr. Jana Hornová, MUDr. Josef Srovnal, MUDr. Pavel Kryštof, Michal Vočka, MUDr. Zdenka Pechačová, MUDr. Martina Mrkvicová, MUDr. Ondřej Bílek, MUDr. Sabina Svobodová, RNDr. Libor Staněk, MUDr. Jitka Jakešová, MUDr. Martin Foldyna, MUDr. K. Večeřová

10. Různé:

- Prim. MUDr. J. Bartoš – tlumočil výhrady k organizaci vzdělávacího programu pro obor klinická onkologie – odpověď: zodpovědná je akreditační komise, která je orgánem MZ a členové jsou jmenováni MZ, předsedou je prof. Melichar. Poslední schválená verze vzdělávacího programu klinické onkologie je podle názoru vyhovující.
- Prim. MUDr. A. Aschermannová – poslední aktualizovaná verze vzdělávacího programu pro obor klinické onkologie je přístupná na http://www.linkos.cz/odbornici/org_info/Vzdelavaci-program-KO-2011.pdf.



EXKLUZIVNÍ PARTNER



VÍME, JAK ŘEŠIT RIZIKA VAŠÍ PRÁCE



POJIŠTĚNÍ ODPOVĚDNOSTI
ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
RESPONSIO



POJIŠTĚNÍ MAJETKU
ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
POSSESIO



SOUBOR PRIVÁTNÍCH POJIŠTĚNÍ
ASSECURIO

PŘESEKNUTÍ VODOVODNÍHO POTRUBÍ NEMUSÍ MÍT

FATÁLNÍ NÁSLEDKY PŘEŘÍZNUTÍ ŽÍLY

UŽ ALE ANO...



1. lékařská pojišťovna

www.lekarskapojistovaci.cz tel. +420 533 337 350

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 27. 5. 2011 v MOÚ v Brně

Přítomni: Vorlíček, Feltl, Petera, Jelínková, Stáhalová, Casková, Vyzula, Bartoš, Fínek, Petruželka, Aschermannová, Cwierka

Omluveni: Žaloudík

1. Prof. Vorlíček přivítal účastníky a provedl kontrolu zápisu.
2. Vorlíček poděkoval všem členům výboru ČOS za dosavadní práci, vyzdvihl práci sekretářky výboru ČOS paní Caskové.
3. Multidisciplinární indikační seminář, jak jej navrhoval prof. Ryska na minulé schůzi, má podporu výboru ČOS.
4. Prof. Vorlíček a prim. Cwierka informovali o výsledku voleb do výboru ČOS, volby proběhly bez komplikací.
5. Prof. Vyzula – MOU má návrh smlouvy pro paušální úhradu cílené léčby, návrh VZP neodpovídá proklamované úhradě roku 2009, platným indikacím, diagnózám. Své zkušenosti referují jednotlivá pracoviště.
6. Prof. Vorlíček referuje o plánovaném setkání s MUDr. Friedmannovou z VZP 10. 6. 2011 v Brně.
7. Prof. Vorlíček informuje o plánované tiskové konferenci 31. 5. 2011, bude komentovat problémy s hrazením onkologické péče.
8. Prof. Vorlíček: nutriční terapeuti – jsou v náplni KOC – měli by být součástí KOC či jejich služby jinak dostupné.
9. Výbor podporuje negativní stanovisko ČLS JEP k restrikci účasti lékařů na konferencích.
10. Návrh skupiny pro DRG u výboru ČOS, výbor ČOS doporučuje založení skupiny pro DRG, příští výbor ČOS vybere zástupce ČOS v této skupině.
11. Prof. Vorlíček napíše dopis k dotazu MZ ČR na postavení pracoviště Chomutov. Výbor doporučuje pracovišti splnit kritéria a požádat MZ ČR.
12. Noví členové: Dvořáková Dana – Bílovice, Haplová Kateřina – Zlín, Grymová Barbora – Egis, Mergancová Jana – Pardubice, Protivánková Markéta – Bohunice

Pro ženy s HER2 pozitivním časným i metastatickým karcinomem prsu je Herceptin® základem péče

1/ Herceptin dává ženám s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu nejlepší šance na vyléčení

2/ Herceptin prodlužuje přežití napříč všemi stádii HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu.

3/ Herceptin změnil prognózu žen s HER2 pozitivním karcinomem prsu



Herceptin®
trastuzumab

Precision • Power • Promise

HERCEPTIN® 150 mg Základní informace o přípravku

• **Účinná látka:** trastuzumabum • **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie • **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001 • **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientů, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Herceptin je indikován u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: **a)** po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); **b)** po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; **c)** v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu. Herceptin v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. • **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii. • **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při součas-

ném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. • **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno. • **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky spojené s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími četnějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto případy mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva. • **Dávkování a způsob podání:** Dle SPC. • **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. • **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. • **Datum poslední revize textu:** 20. 4. 2011



Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. K léčbě karcinomu prsu je léčivý přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, o úhradě k léčbě karcinomu žaludku dosud nebylo rozhodnuto. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: **Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu

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
MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Olga Babušíková, DrSc., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, CSc., Brno
MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, 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 Mladosičiová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha

doc. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
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
RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
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 2011

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

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

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo 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. Jana Lounová, e-mail: jana.lounova@ambitmedia.cz.

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

Grafická úprava: Miroslav Chudík. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, Mgr. Kristína Pavlendová.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2011 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrouzková, e-mail: pavla.hrouzkova@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Dana Stripaiová, e-mail: dana.stripaiova@ambitmedia.cz, tel.: 725 778 001.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.



Ve světě pacientů vytváříme dějiny

U POKROČILÉHO KARCINOMU LEDVINY (RCC)*

U HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU (HCC)



2010 ČR – ÚHRADA
V 1. LINII
RCC***

2009 ČR – ÚHRADA
V LÉČBĚ HCC**

2008 ČR – NOVÁ
ŠANCE PRO
PACIENTY S HCC

2007 ČR –
POPRVÉ
V LÉČBĚ RCC*

2006 EVROPA –
POPRVÉ V LÉČBĚ
RCC*

2005 PRVNÍ PERORÁLNÍ
LÉK U RCC*
NA SVĚTĚ

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Obchodní název léčivého přípravku: Nexavar® 200 mg potahované tablety.
Mezinárodní nechráněný název účinné látky: Sorafenibum (ve formě tosylátu).
Schválené indikace pro použití: Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Klinicky významná varování:** V současné době nejsou známa žádná klinicky významná varování. **Klinicky významná upozornění pro použití:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu, prodloužení QT intervalu a krvácivé příhody. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů užívajících sorafenib. **Klinicky významné nežádoucí příhody a interakce:** Nejčastější nežádoucí účinky: průjem, nauzea, zvracení, hemoragie, vyrážka, alopecie, palmoplantární syndrom, erytém, svědění, únava, bolest, hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie. Lékové interakce: Přípravky snižující aciditu, neomycin, antimikrobiální látky používané k eradikaci gastrointestinální flory, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, paklitaxel, doxorubicin, irinotekan, docetaxel, kapecitabin, 5-FU. **Dostupné lékové formy:** Tablety, každá obsahuje 200 mg sorafenibu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2x denně p.o.). **Klinicky významná možnost vzniku závislosti na léku:** Není známo, že by sorafenib vyvolával závislost na léku. **Odkaz na speciální skupiny pacientů:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. Zkušenost s používáním přípravku Nexavar® u starších pacientů je omezená. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku u pacientů s těžkým (Child Pugh C) poškozením funkce jater. Není znám poměr benefit-riziko u pacientů s renálním karcinomem s vysokým rizikem podle MSKCC. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Podmínky uchování:** Skladujte při teplotě do 25°C. **Poslední revize SPC:** květen 2011. **Další informace získáte na adrese:** Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 80 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, www.bayer.cz. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.

* Přípravek Nexavar® je indikován pro léčbu pacientů s pokročilým zhoubným nádorem ledvin, u nichž předchozí léčba založená na interferonu-alfa nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná; ** www.sukl.cz

Tarceva = pokrok v léčbě NSCLC
Tarceva + gemcitabin = pokrok v 1. linii léčby karcinomu pankreatu

1 tableta denně prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných

 **Tarceva®**
erlotinib



Více informací o Tarcevě
naleznete na

www.tarceva.cz

Tarceva® 25 mg potahované tablety, Tarceva® 100 mg potahované tablety, Tarceva® 150 mg potahované tablety - Základní informace o přípravcích.

Účinná látka: erlotinibum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie **Registrační čísla:** EU/1/05/311/001, EU/1/05/311/002 a EU/1/05/311/003. **Schválená indikace pro použití:** Přípravek Tarceva je indikován v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomu plic se stabilizací nemoci po po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou. Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomu plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Měly by být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastazujícím karcinomu pankreatu. Při předepisování je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím. Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním. Pokud se u nemocných s karcinomu pankreatu do 4-8 týdnů neobjeví vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu. Podle výsledků populační farmakokinetické studie by pacienti, kteří užívají přípravek Tarceva a současně kouří, měli přerušit kouření během terapie, neboť by mohlo dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalemie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. **Klinicky významné interakce:** Při kombinování erlotinibu se substráty CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud je tato kombinace nezbytná, měla by být prováděna důkladná klinická kontrola. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity. Silné induktory aktivity CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahující třešalku tečkovanou) zvyšují metabolismus erlotinibu a signifikantně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. Při kombinování těchto léčiv s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4. U pacientů užívajících warfarin nebo jiné kumarinové deriváty by měly být pravidelně kontrolovány změny protrombinového času nebo INR. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly vyrážka a průjem, u většiny nemocných stupně 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Snížení dávky bylo třeba provést kvůli vyrážce u 6 % a kvůli průjmu u 1 % pacientů. Další nežádoucí účinky: krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená denní dávka přípravku Tarceva užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle je 150 mg při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic a 100 mg kombinaci s gemcitabinem při léčbě nádoru pankreatu. Pokud je nutné snížit dávkování, snižuje se dávka postupně po 50 mg. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 x 150 mg erlotinibu, 30 x 100 mg erlotinibu a 30 x 25 mg erlotinibu. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. **Datum poslední revize textu:** 8. 3. 2011 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz**