

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Low Molecular Weight Heparins for Thromboprophylaxis during Induction Chemotherapy in Patients with Multiple Myeloma

Možnosti a výsledky chirurgické léčby plicních metastáz světlobuněčného (konvenčního) renálního karcinomu

Pokroky v klinické léčbě zhoubného melanomu: inhibice kinázy B-RAF

Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba

Psychologická péče o zdravotníky v onkologii: současná teorie a praxe v podmínkách českého zdravotnictví



Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**Jediný TKI* hrazený bez omezení
v 1. linii mRCC****
u pacientů s nízkým a středním rizikem

**SUTENT® v 1. a 2. linii
metastatického renálního
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v 1. linii^{1,5}

**HRAZEN
v 1. a 2. linii
mRCC**⁶**

Zkrácená informace o přípravku •
SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg,
50 mg tvrdé tobolky

Léčivá látka: Sunitinibi malas odpovídající 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg sunitinibum v jedné tobolce. **Indikace:** Neresekovatelný a/nebo metastatický maligní gastrointestinální stromální tumor po selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo intolerance, pokročilý a/nebo metastatický adenokarcinom ledviny, neresekovatelné/metastatické dobře diferencované pankreatické neuroendokrinní nádory s progresí onemocnění. **Dávkování a způsob podávání:** GIST a mRCC: Doporučená dávka je 50 mg denně perorálně po dobu 4 týdnů, následuje 2týdenní pauza (režim 4/2). Dávku lze upravit v přírůstcích po 12,5 mg, neměla by překročit 75 mg nebo klesnout pod 25 mg. pNET: 37,5 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na sunitinib-malát nebo pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** Současné podávání se silnými induktoři/inhibitory CYP3A4 může snížit/zvýšit koncentrace sunitinibu v plazmě, kombinaci s nimi je třeba se vyhnout. Během léčby by měl být prováděn screening hypertenze, dysfunkce štítné žlázy a na začátku každého léčebného cyklu vyšetření úplného krevního obrazu. Pečlivé sledování klinických známek a příznaků městnavého srdečního selhání je nutné provádět u rizikových pacientů. Pacient s příznaky pankreatitidy nebo jaterního selhání musí užívání přípravku přerušit. U pacientů léčených i.v. bisfosfonáty bylo identifikováno riziko osteonekrózy čelistí. **Interakce:** S látkami ze skupiny silných inhibitorů/induktorů CYP3A4-viz Zvláštní upozornění. Pacienti užívající současně antikoagulanty by měli být pravidelně sledováni. **Těhotenství a kojení:** U těhotných žen neprovedeny žádné studie a není známo, zda je sunitinib nebo aktivní metabolit vylučován do mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby se mohou vyskytnout závratě. **Nežádoucí účinky:** Krvácení, do gastrointestinálního, dýchacího a močového traktu, tumoru a mozkové krvácení, vzácně trombotická mikroangiopatie. Kardiovaskulární účinky: Hypertenze snížení ejekční frakce levé komory a srdečního selhání. Jiné fatální účinky: multisystémové organové selhání, DIC, peritoneální krvácení, rabdomyolýza, cerebrovaskulární příhody, dehydratace, adrenální insuficience, renální či respirační selhání, pleurální efuze, pneumotorax, infekce včetně pneumonie, plicní embolie, šok a náhlé úmrtí. Nejdůležitější závažné nežádoucí účinky: plicní embolie, trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze. Nejčastější nežádoucí účinky: Unava; gastrointestinální poruchy (průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie, abdominální bolest, flatulence, zvracení, zácpa, glosodynie, sucho a bolest v ústech), změna barvy kůže a vlasů; anémie, neutropenie, hypotyreóza, bolest hlavy, dysgeúzie a anorexie; palmo-plantární erytrodysestézie; vyrážka; bolest končetin; pokles hmotnosti; zánět sliznice; otok; suchá pokožka, alopecie; epistaxe. **Předávkování:** Nebylo hlášeno. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 30 tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/06/347/001-008. **Datum poslední revize textu:** 12/2010. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je částečně hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáňte s úplnou informací o přípravku.

LITERATURA: 1) Ljungberg et al. European Association of Urology guidelines, update 2010. 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7; 295(21): 2516-24. 3) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1; 24(1): 16-24. 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11; 356(2): 115-24. 5) Figlin RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). ASCO 2008, Oral 5024. 6) www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:
Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: 283 004 111; fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

Pfizer Oncology

* TKI-inhibitor tyrozinkinázy

** s metastatickým karcinomem ledviny, kteří vykazují ECOG performance status 0-1. a) jako lék první volby u pacientů s nízkým a středním rizikem v 1.linii mRCC, b) jako lék volby indikovaný v 2.linii mRCC pro všechny rizikové skupiny. Kontrola účinnosti léčby u metastatického karcinomu ledviny u pacientů se provádí 1x za 3 cykly jakoukoliv dostupnou zobrazovací metodou. Indikací k ukončení léčby je progres onemocnění. Nežádoucí účinky stupně 4 (závažná toxicita) jsou indikací k přerušení nebo ukončení léčby.

Situace k 1.7.2011



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 vybrala skupina předních odborníků ASCO z přednášek 2011 ASCO Annual Meeting®. Organizační výbor Best of ASCO International® Czech Republic z doporučených příspěvků sestavil 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, půjde případný výtěžek 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



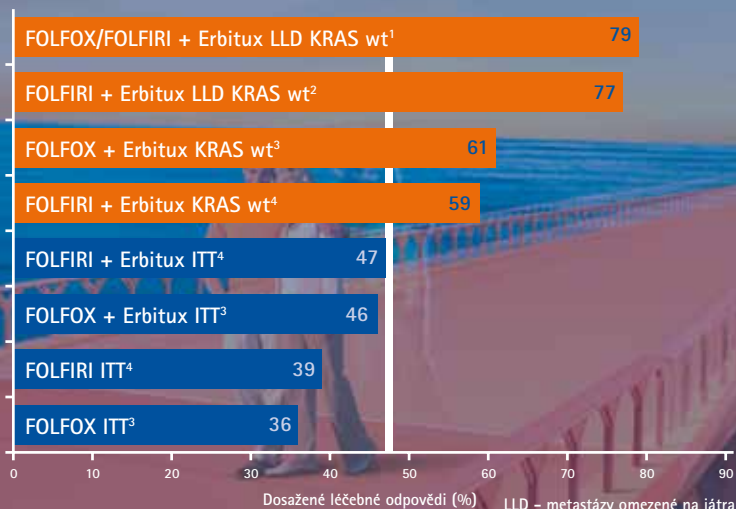
Organizační výbor Best of ASCO® Czech Republic

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.

Registrace, program konference a další informace:

www.meritis.cz/akce/bestofascoCR2011

Nově úhrada I. linie léčby mCRC



Erbitux přidáný k chemoterapii (FOLFIRI, FOLFOX)⁵ zlepšuje léčebnou odpověď a zvyšuje podíl R0 resekci játerních 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 na základě irinotekanu nebo FOLFOX4 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. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **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:** 06/2011. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) v první linii v kombinaci s režimem FOLFIRI a FOLFOX4. V léčbě druhé linie mCRC v kombinaci s irinotekanem po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan nebo oxaliplatinu; v monoterapii, pokud nelze kombinovat s irinotekanem. V léčbě třetí a dalších linií mCRC v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. 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

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

- Zinek – molekulární mechanizmy u karcinomu prostaty** 249
 Molecular Mechanisms of Zinc in Prostate Cancer
 Gumulec J., Masařík M., Krížková S., Babula P., Hrabec R., Rovný A., Masaříková M., Kizek R.
- Pokroky v klinické léčbě zhoubného melanomu: inhibice kinázy B-RAF** 256
 Advances in Clinical Treatment of Malignant Melanoma: B-RAF Kinase Inhibition
 Heneberg P.
- Paliativní onkologická péče v systému poskytování zdravotní péče v Královéhradeckém kraji: vlastní zkušenosti** 265
 Palliative Cancer Care within the Hradec Králové Region Health Care System: Own Experience
 Slováček L., Priester P., Kopecký J., Slováčková B., Švecová D., Petera J., Filip S.
- Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba** 271
 Schnitzler Syndrome: Diagnostics and Treatment
 Szturz P., Adam Z., Šedivá A., Fojtík Z., Čorbová D., Neubauer J., Prášek J., Hájek R., Mayer J.
- Mukozitida dutiny ústní a faryngu – možnosti ovlivnění bolesti** 278
 Oropharyngeal Mucositis – Pain Management
 Vokurka S.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Low Molecular Weight Heparins for Thromboprophylaxis during Induction Chemotherapy in Patients with Multiple Myeloma** 281
 Nízkomolekulární hepariny v tromboprofylaxi během indukční chemoterapie u pacientů s mnohočetným myelomem
 Kessler P., Pour L., Gregora E., Zemanova M., Penka M., Brejcha M., Adam Z., Bacovsky J., Fenclova M., Frankova H., Hausdorf P., Walterova L., Heinzova V., Holikova M., Krejci M., Kubackova K., Langrova E., Maisnar V., Meluzinova I., Stavarova Y., Straub J., Scudla V., Gumulec J., Ullrychova J., Hajek R., for the Czech Myeloma Group
- Detekcia cirkulujúcich nádorových buniek v periférnej krvi u pacientov s urotelovým karcinómom – pilotná štúdia. Porovnanie so štandardným histologickým vyšetrením** 287
 Detection of Circulating Tumor Cells from Peripheral Blood in Patients with Transitional Cell Carcinoma – Pilot Study. Comparison with the Standard Histopathological Staging
 Nagy V., Rosocha J., Židzik J., Bohuš P.
- Možnosti a výsledky chirurgické léčby plicních metastáz světlobuněčného (konvenčního) renálního karcinomu** 293
 Pulmonary Metastases of the Clear Cell (Conventional) Renal Cell Carcinoma – Options and Results of Surgical Treatment
 Vodička J., Špidlen V., Šimánek V., Šafránek J., Fichtl J., Mukenšnabl P., Fínek J., Roušarová M.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Využití procalcitoninu v diferenciální diagnostice febrilií u pacientů s mnohočetným myelomem 298

The Role of Procalcitonin in the Differential Diagnosis of Fever in Patients with Multiple Myeloma
Machálková K., Maisnar V.

SDĚLENÍ | COMMUNICATION

Psychologická péče o zdravotníky v onkologii: současná teorie a praxe v podmínkách českého zdravotnictví 302

Psychological Support for Cancer Care Professionals: Contemporary Theory and Practice within the Czech Healthcare System
Světlák M., Suchý A.

ZPRÁVY Z ODBORNÝCH AKCÍ | SYMPOSIUM REPORTS

Rok 2011 je rokem melanomu: Melanoma Forum, Frankfurt, 19. 5. 2011 308

The Year 2011 is the Year of Melanoma: Melanoma Forum, Frankfurt, 19 May 2011
Prošvicová J., Kubala E., Petera J.

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 6. 2011 v Hradci Králové 312

RŮZNÉ | VARIOUS

Cena Ligy proti rakovině Praha 315

RECENZE KNIHY | BOOK REVIEW

Jurga Ľ. M. a kolektiv: Klinická a radiačná onkológia 317

PRO PACIENTY SE SARKOMEM MĚKKÝCH TKÁNÍ

Yondelis[™]
trabectedin

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

NADĚJE NA PRODLOUŽENÍ DÉLKY ŽIVOTA

- ZDOVNÁSObUJE 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 S-nukleotidázu 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, závrte, parestázie; dyspnoe; kašel; zvracení; nauzea; zácpa; průjem; stomatitida; bolest v krápní břišní, dyspepsie, bolest v horní části krápní 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, seznámte 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 preparát stanovena na 12 měsíců.

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 indukory 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 hypokalémie 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 indukory aktivity CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahující třešňovou kůru) zvyšují metabolismus erlotinibu a významně 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**

Zinek – molekulární mechanizmy u karcinomu prostaty

Molecular Mechanisms of Zinc in Prostate Cancer

Gumulec J.¹, Masařík M.¹, Křížková S.⁴, Babula P.², Hrabec R.³, Rovný A.³, Masaříková M.⁴, Kizek R.⁴

¹ Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

² Ústav přírodních léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno

³ Urologické oddělení, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

⁴ Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta, Mendelova univerzita, Brno

Souhrn

V řadě rozvinutých zemí jsou nádory prostaty nejčastějším nádorovým onemocněním mužů. Vzhledem k vysoké incidenci a mortalitě tohoto onemocnění je žádoucí časná diagnostika, rozpoznání vysoce agresivních forem od klinicky němých a pochopení patogeneze onemocnění s typickými metabolickými odlišnostmi (jsou-li nějaké) se záměrem vyvinout specificky cílenou terapii. Prostatické buňky a karcinom prostaty jsou výjimečné svým vztahem k zinečnatým iontům. Významnou charakteristikou prostatické tkáně je schopnost tyto ionty akumulovat; intracelulární koncentrace dosahuje až desetinásobné koncentrace v porovnání s jinými typy buněk a tkání. Zinečnaté ionty ovlivňují řadu buněčných procesů včetně proliferace, diferenciace a apoptózy. Lze tedy očekávat, že právě zinečnaté ionty se významnou měrou mohou podílet na vzniku onemocnění, na jeho propagaci či na schopnosti metastazovat. Hladina intracelulárního zinku je regulována zinek vázajícími proteiny, zejména metallothioneinem, a zinkovými přenašeči. Poruchy regulace hladiny zinečnatých iontů byly zjištěny v případech karcinomu prostaty; mohou se podílet na patogenezi. Díky zvýšené hladině metallothioneinu v krevním séru způsobené jeho zvýšenou produkcí v prostatické tkáni může být metallothionein využit jako významný nádorový marker.

Klíčová slova

prostate – nádory – zinek – metallothionein – glutathion – apoptóza

Summary

In many developed countries, prostate cancer is the most common male tumour disease. The high incidence and mortality requires early diagnosis, differentiation of aggressive, highly malignant forms from clinically silent forms and understanding of the pathogenesis with its typical metabolic aberrancies (if any) in order to develop new targeted therapies. Prostate cells (including prostate cancer cells) are unique in their relation to zinc ions. Prostate tissue can accumulate these ions in up to tenfold higher concentration than other body cells. These ions influence many cellular processes incl. proliferation, differentiation and apoptosis. Prostate cancer cells lack ability to accumulate zinc. Therefore, zinc ions may be expected to play an important role in the disease pathogenesis, in its propagation and metastatic potential of tumour cells. Intracellular zinc levels are regulated by zinc-binding proteins, especially metallothioneins, and zinc transporters. Zinc level regulation dysfunction has been identified in prostate cancer cells and may thus play an important role in the prostate cancer pathogenesis. Moreover, due to its overproduction by prostate tissue, metallothionein serum levels are elevated and can be used as an important tumour marker.

Key words

prostate – neoplasms – zinc – metallothionein – glutathione – apoptosis

Článek byl podpořen granty GAČR 301/09/P436 Analýza metallothioneinu u karcinomu prostaty na úrovni DNA, RNA a proteinu, IGA MZ ČR č. 10200-3 Nádorové markery, jejich stanovení a korelace s karcinomem prostaty a projektem 9/2010/FaF Farmaceutický význam zinku a metallothioneinu v buněčné signalizaci.

The paper was supported by the following grants: Czech Science Foundation (GAČR) 301/09/P436 "An analysis of metallothionein in prostate cancer at a level of DNA, RNA and protein", the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grant No. 10200-3 "Tumour markers, their determination and correlation with prostate cancer" and project No. 9/2010/FaF "Pharmaceutical significance of zinc and metallothionein in cell signalling".

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.



doc. Ing. René Kizek, Ph.D.

Ústav chemie a biochemie

Agronomická fakulta

Mendelova univerzita v Brně

Zemědělská 1

613 00 Brno

e-mail: kizek@sci.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 10. 2010

Přijato/Accepted: 15. 12. 2010

Úvod

V řadě rozvinutých zemí jsou nádory prostaty nejčastějším nádorovým onemocněním mužů. Po karcinomu plic jsou tyto nádory druhou nejčastější s nádorem spojenou příčinou smrti [1]. Výskyt těchto nádorů je významně spjat s vyšším věkem pacientů, objevují se převážně u mužů nad 50 let. Jsou to obvykle bezpříznakové, pomalu rostoucí nádory a jsou často prokázány až při pitvě. Ve více než v 90 % se jedná o adenokarcinomy. Zbýlých 10 % tvoří malobuněčné, dlaždicobuněčné a přechodné karcinomy [1]. Nejčastěji se vyskytující adenokarcinomy metastazují do lymfatického systému a do kostí. Z diagnostických metod se využívá zejména fyzikální vyšetření *per rectum*, stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) v séru, biopsie a dalších markerů [2]. Jsou-li hladiny PSA v rozmezí 2,6–4,0 ng/ml anebo je-li přítomen vzestup hladiny vyšší než 0,5 ng/ml/rok, je indikována biopsie [3]. Na tento nádorový marker existuje ve světě řada protichůdných názorů. Jeho zastánci tvrdí, že pouze včasné diagnostikovaný, v prostatě lokalizovaný karcinom umožňuje vyléčení, odpůrci namítají, že významné množství pacientů s PSA pozitivním výsledkem je buď zcela zdravých (a sérovou hladinu PSA má zvýšenou z jiného důvodu), nebo karcinom, který zůstává klinicky němý, nečiní pacientům ani po delší době potíže a je často diagnostikován až při sekci zemřelých na jinou příčinu. Falešně pozitivní výsledky indikují pacienty na další nákladná vyšetření, a zatěžují je tak nemalým stresem [3]. To se týká zejména tzv. šedé zóny, tj. hladiny PSA v rozmezí 4–10 ng/ml. V tomto rozpětí je identifikováno nejvíce, až 75 % falešně negativních karcinomů [4]. Tento fakt vedl k zavedení zpřesňujícího ukazatele, a to stanovení poměru volného PSA (fPSA) k celkovému – tzv. fPSA/PSA ratio. Je-li tento poměr menší než 0,2, je indikována biopsie. Ačkoli stanovení poměru fPSA/PSA přineslo do diagnostiky karcinomu prostaty určitá zpřesnění, stále se vyskytuje významný podíl falešně pozitivních, falešně negativních či klinicky latentních nádorů.

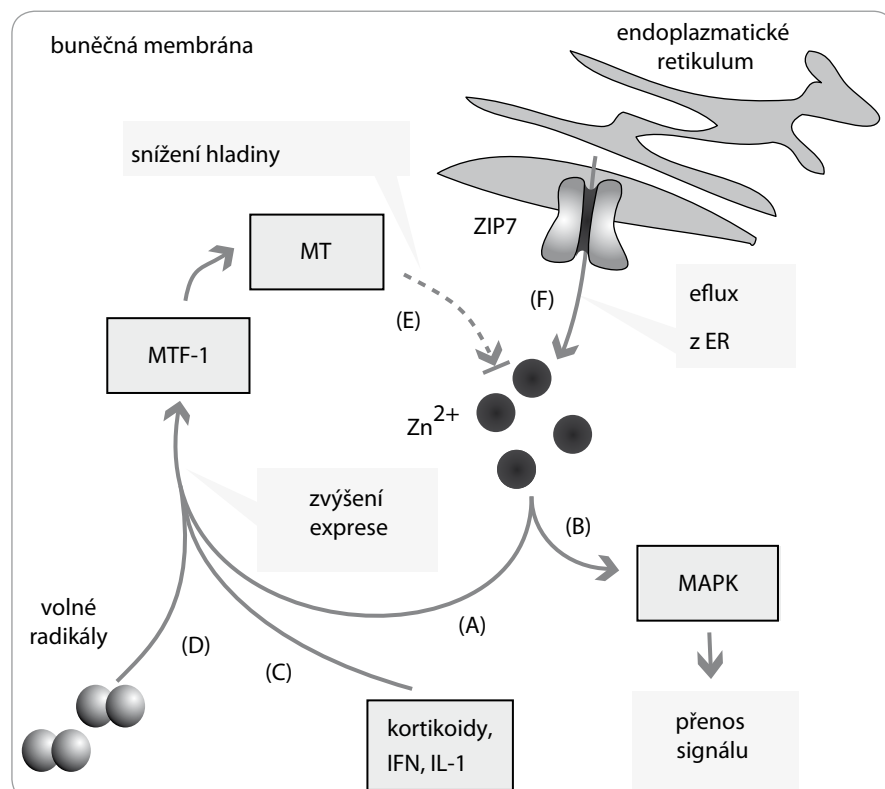
Vzhledem k vysoké incidenci a mortalitě tohoto onemocnění je žádoucí dia-

gnostikovat ho co nejdříve, rozpoznat vysoce agresivní formy od klinicky němých a pochopit patogenezi onemocnění s typickými metabolickými odlišnostmi (jsou-li nějaké) se záměrem vyvinout specificky cílenou terapii. Prostatické buňky a karcinom prostaty jsou výjimečné svým vztahem k zinečnatým iontům. Významnou charakteristikou prostatické tkáně je schopnost tyto ionty akumulovat; intracelulární koncentrace dosahuje až desetinásobné koncentrace oproti řadě jiných běžných buněk [5]. Tyto ionty ovlivňují řadu buněčných procesů včetně proliferace, diferenciace a apoptózy. U karcinomu prostaty dochází k alteraci mechanismů udržujících vysokou intracelulární hladinu zinku a z toho vyplývající ztrátě schopnosti zinečnaté ionty akumulovat. Vzhledem k tomu, že zinečnaté ionty zasahují do zmíněných významných procesů, je očekávatelné, že právě zinečnaté ionty

se významnou měrou mohou podílet na vzniku onemocnění, na jeho propagaci či na schopnosti metastazovat.

Zinek – výskyt a jeho fyziologická funkce

Zinek je významným esenciálním prvkem nutným pro růst a vývoj všech živých organismů. Až 10 % lidského genomu kóduje proteiny schopné vázat tento prvek [6]. Zinečnaté ionty jsou součástí řady enzymů, figuruji v řadě signálních drah a jsou nezbytné pro udržování struktury cytoskeletu [7,8]. Zinek-dependentní enzymy jsou zastoupeny ve všech třídách enzymů, tedy u oxidoreduktáz, transferáz, hydroláz, lyáz, izomeráz a ligáz [9,10]. Zinek se na tyto enzymy váže na tzv. „zinc-finger“ domény, zinkové prsty, sekvence bohaté na histidin a cystein obsahující repeticce His₂Cys₂. Každá tato repeticce váže jeden zinečnatý ion, zinkové prsty tak slouží



Obr. 1. Účinky zinečnatých iontů. Zvýšené množství Zn^{2+} se podílí na (A) zvýšení exprese metalothioneinu (MT) prostřednictvím metal regulatory transcription factor 1 (MTF-1) a na (B) transdukcii signálu zprostředkované mitogen aktivovanými proteiny (MAPK). Na zvýšení exprese MT se podílí (C) také interleukiny (IL), kortikoidy, interferon (IFN) a (D) volné radikály. MT následně (E) reguluje hladinu Zn^{2+} . Endoplazmatické retikulum (F) plní roli zásobárny Zn^{2+} , přenašeč ZIP7 jej transportuje do cytoplazmy.

k udržování terciární a kvartérní struktury těchto bílkovin [11]. Mimo tuto strukturální funkci zasahuje zinek také jako signální sloučenina do řady kaskád [8]: Bylo zjištěno, že volná intracelulární frakce zinku má proměnlivou hladinu, která může být zvýšena např. vlivem volných radikálů či oxidu dusnatého [12,13]. Tyto látky způsobí uvolnění zinku z jeho buněčných zásobáren nebo ze zinek vázajících sloučenin [13]. Takovými zásobárnami může být endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát nebo zinkozomy, jednomembránové vezikulární útvary vzniklé dilatací a odštěpením od endoplazmatického retikula nebo Golgiho aparátu [13]. Volné zinečnaté ionty mohou poté vstupovat do řady signálních a regulačních kaskád – mohou např. inhibovat funkci protein tyrozin fosfatáz (PTP), a tak následně aktivovat řadu kináz, které jsou zodpovědné za regulaci buněčného cyklu či za buněčnou diferenciaci [14]. Takovými kinázami jsou zejména mitogen-aktivované proteinové kinázy (MAPK) účastnící se regulace mitózy, genové exprese,

buněčné diferenciaci, přežívání buněk či apoptózy [13] (obr. 1).

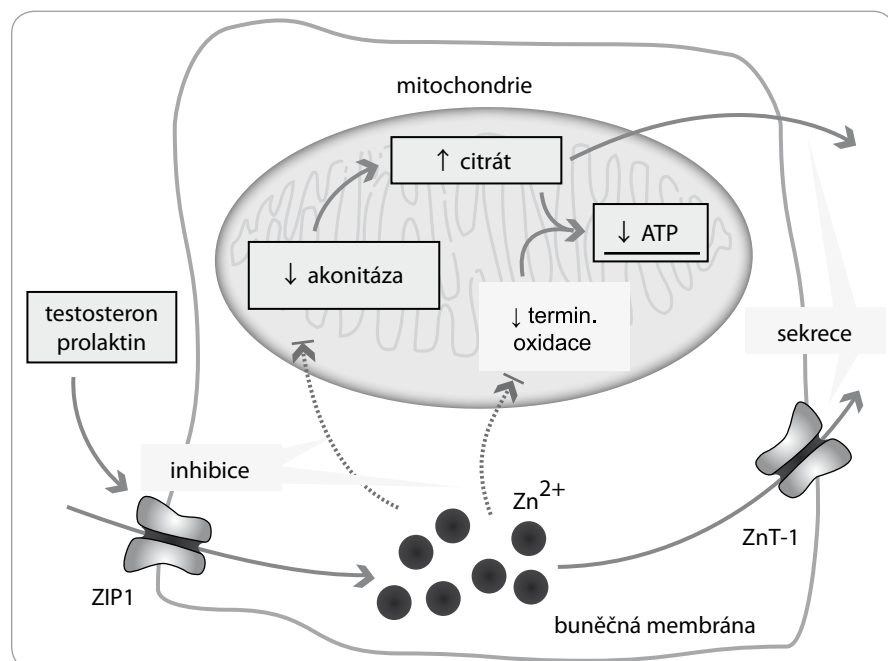
Je tedy možné říci, že zinečnaté ionty zasahují významnou měrou do široké řady buněčných procesů, mnohdy klíčových pro přežívání buněk. Není proto překvapující, že odchylky v metabolismu tohoto iontu, ať již způsobené jeho nedostatečným příjmem, či poruchou molekulárních mechanismů zajišťujících hospodaření se zinkem, způsobují řadu onemocnění. Časným projevem nedostatku zinečnatých iontů je ztráta chuti k jídlu [7]. Při dlouhodobějším nedostatku zinku dochází k dalším patofyziologickým projevům, jejichž míra projevu je závislá na míře nedostatku zinečnatých iontů [7]. Mezi nejvíce zastoupené příznaky patří zpomalení růstu dětí, narušení funkcí imunitního systému, objevují se dermatitidy, prodlužuje se doba hojení ran, dochází k nefyziologickému vývoji plodu, zpomaluje se sexuální vývoj a objevují se neurologické příznaky jako třes [7,15].

Protože volné zinečnaté ionty nemohou volně procházet buněčnými mem-

bránami, musí existovat transportní mechanismy pro transport zinku. Za ten zodpovídají transmembránové proteiny, lokalizované na buněčné membráně a na membráně organel, tzv. zinkové přenašeče. Ty jsou zodpovědné za jejich transport do cytoplazmy (jedná se tedy o import zinku z extracelulárního prostředí, resp. z organel do cytoplazmy) a z cytoplazmy (tedy export z cytoplazmy do extracelulárního prostředí a do organel). Import zabezpečuje rodina přenašečů „Zrt-Irt-like protein“, ZIP, export zajišťují přenašeče „Zinc transporters“, ZnT. Jakmile se volné zinečnaté ionty dostanou prostřednictvím zinkových přenašečů do cytoplazmy, jsou ihned navázány na zinek vázající proteiny, zejména na metalothioneiny, v menší míře na další nízkomolekulární látky – aminokyseliny (cystein, histidin, prolin) a organické kyseliny (citrát, oxalát) [16]. Zde funguje jako labilní rezervní forma zinku pro cytoplazmu [17,18]. Část zinku je transportována do organel, zejména do endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu, které slouží jako labilní reaktivní pool těchto iontů [19]. Klíčovým regulátorem hladiny zinku je kov regulační transkripční faktor 1 (metal regulatory transcription factor 1, MTF-1). MTF-1 ovlivňuje transkripci řady genů účastnících se regulace hladiny zinku. Má vliv zejména na expresi metalothioneinů a zinkových transportérů zodpovědných za eflux zinku z buněk [15] (obr. 1). Tento autoregulační mechanismus slouží k udržování stálých koncentrací hladiny zinku v buňkách. Mimoto má MTF-1 účinky nesouvisející s metabolismem zinku – účastní se molekulárních mechanismů souvisejících s regulací oxidativního stresu a odstraňuje toxicitu i jiných těžkých kovů [15].

Vliv zinku na zdravou prostatickou tkáň

Sekretorické buňky laterálních laloků prostatické tkáně jsou ve vztahu k zinku jedinečné. Dochází v nich k akumulaci těchto iontů až v desetinásobně větším množství oproti jiným buňkám [20]. Jak již bylo řečeno, zinek se chová jako signální látka. V prostatické tkáni, kde je jeho koncentrace zvýšena, se jeho signální chování uplatňuje o to více, a do-



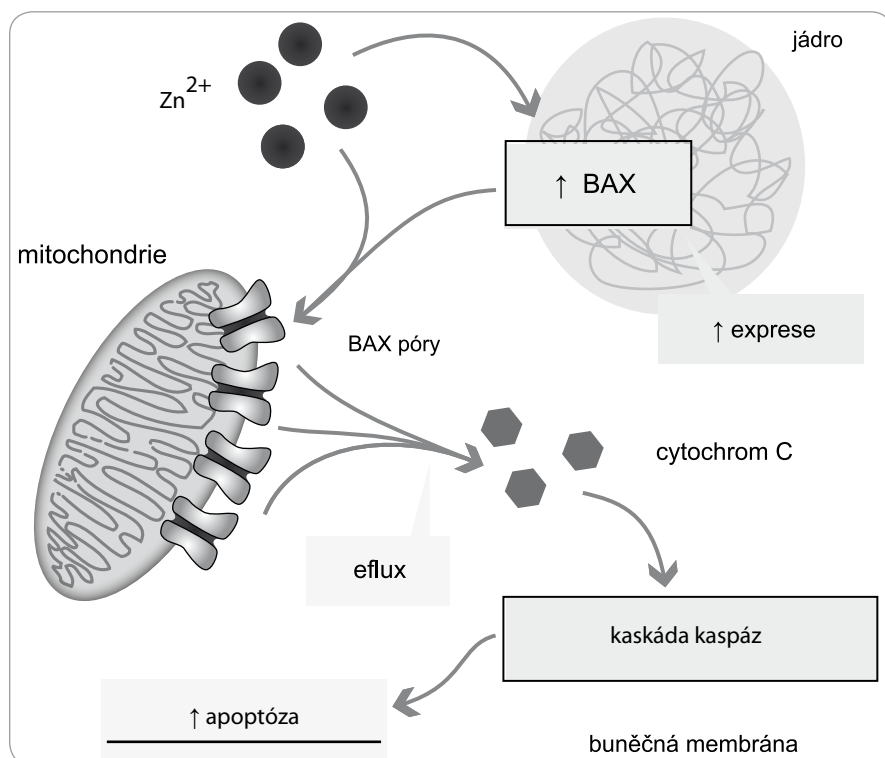
Obr. 2. Účinek zinečnatých iontů na energetické hospodaření prostaty. Zinečnaté ionty se do buněk prostaty dostávají prostřednictvím zinkových transportérů, zejména ZIP1. ZIP1 může být indukován testosteronem a prolaktinem. Vysoké hladiny tlumí mitochondriální aconitázu, čímž dochází k akumulaci citrátu, jeho exkreci do seminální tekutiny (spolu se zinkem) a z toho vyplývající energetické „nevýhodnosti“. Zinečnaté ionty dále tlumí terminální oxidaci, a udržují tak prostatické buňky na nízké hladině respirace.

cháží tak k ovlivnění řady metabolických drah zcela jedinečných pro prostatické buňky. Je ovlivněn metabolismus organických kyselin, energetické hospodaření buněk a odolnost buněk vůči apoptóze (obr. 2).

U většiny „běžných“ buněk dochází k utilizaci citrátu v Krebsově cyklu v mitochondriích za vzniku významného množství energie [21]. Oproti tomu v buňkách prostaty dochází k akumulaci citrátu a jeho následnému transportu do seminální tekutiny; citrát je nezbytný pro optimální energetický metabolismus spermií [22]. Aby mohl být citrát akumulován prostatickými buňkami, musí být zabráněno jeho vstupu do Krebsova cyklu. Musí být zablokována akonitáza, mitochondriální enzym katalyzující oxidaci citrátu na izocitrát [18]. Omezení aktivity tohoto enzymu je dáno působením zinku, resp. jeho vysoké hladiny, na tento enzym [23]. Naopak prolaktin a testosteron způsobují zvýšení jeho exprese [24]. Touto drahou přichází prostata o podstatnou část energie – oproti kompletní oxidaci glu-

kózy o 65 % ATP [18]. Prostatické buňky jsou tedy energeticky „nevýhodné“.

Zinek zasahuje do regulace energetického metabolismu i na další úrovni – má inhibiční vliv na terminální oxidaci. Prostatické buňky tím udržuje na nízké hladině respirace [25]. Spolu s inhibičním efektem zinku na akonitázu přicházejí prostatické buňky o další množství energie. Zinek významnou měrou zasahuje do regulace apoptózy v prostatických buňkách. Jeho vysoká hladina má inhibiční vliv na proliferaci a s tím spojenou indukci apoptózy (obr. 3) [26]. Zinek zvyšuje expresi X proteinu asociovaného s Bcl2 (BAX) a indukuje formaci BAX pórů na vnější mitochondriální membráně [18,27]. Vzniklé BAX póry umožní eflux cytochromu C z mitochondrií do cytoplazmy. Cytochrom C aktivuje kaskádu kaspáz, která vede k apoptóze. Tato kaskáda je zřejmě typická pouze pro buňky prostaty. V jiných buňkách nedochází k zinkem indukované apoptóze cestou BAX – cytochrom C [18]. Nicméně podobná kaskáda byla popsána také u mitochondrií neuronálních buněk [28].



Obr. 3. Zinečnatými ionty indukovaná apoptóza u buněk prostaty. Zinečnaté ionty zvyšují expresi X proteinu asociovaného s Bcl2 (BAX) a usnadňují tvorbu BAX pórů na vnější mitochondriální membráně. Vzniklé BAX póry umožní eflux cytochromu C do cytoplazmy. Cytochrom C aktivuje kaskádu kaspáz, která vede k apoptóze. Podle [27].

Role zinku u karcinomu prostaty

Bylo zjištěno, že u pacientů s karcinomem prostaty jsou v buňkách laterálního laloku tohoto orgánu hladiny zinku signifikantně nižší oproti normálním hodnotám [8]. Maligně změněné prostatické buňky jsou totiž charakteristické nevratnou ztrátou schopnosti akumulovat zinek [24]. Je známo, že laterální laloky jsou také hlavním místem iniciace maligního procesu. Jak již bylo zmíněno, zinek má významné regulační funkce v buňkách, jež se týkají proliferace, diferenciace a apoptózy. Pravděpodobně nerovnováha těchto procesů stojí často za procesy kancerogeneze. Dá se proto předpokládat, že se právě zinek může podílet na patogenezi karcinomu prostaty, možná i významnou měrou. Metabolismus zinku je alterován také u benigně hyperplastické prostatické tkáně; je popsána zvýšená schopnost akumulace zinku. Benigní hyperplazie je ovšem proces lokalizovaný do centrálních částí tohoto orgánu [8].

Je-li schopnost akumulace zinku podminěna funkcí zinkových transportérů, musí být u buněk karcinomu prostaty buď snížen vstup zinku do buněk (tedy defekt ZIP přenašečů), nebo zvýšené vylučování zinku z buněk (tedy zvýšená aktivita ZnT přenašečů). Co se týče změn v transportu zinku do buněk, je popsáno zejména snížení exprese transportéru ZIP1, v menší míře také transportérů ZIP2 a ZIP3 a zvýšení exprese transportéru ZIP7 [13]. Defekt transportéru ZIP1 je v popředí, jedná se o hlavní importér zinku do buněk (prostatických i ostatních). Vedle toho přenašeče ZIP2 a ZIP3 zodpovídají za redistribuci zinku mezi prostatickými buňkami, na akumulaci se podílejí významně menší měrou [29]. Důležitost transportéru ZIP1 je podpořena také zjištěním, že jeho zvýšená exprese snižuje schopnost karcinomu metastazovat [30]. ZIP1 tedy může být považován za tumor supresorový gen. Je známo, že snížená exprese ZIP1 není zapříčiněna delecí genu nebo fatálními mutacemi, ale down-regulací. Za tu je, dle nedávných zjištění, zodpovědný transkripční faktor „ras responsive element binding protein-1“ (RREB-1) [31]. RREB-1 je transkripční faktor obsahující „zinkové prsty“ s aktivním i inhibičním

potenciálem, určeným dle promotoru, na nějž se váže [32]. RREB-1 je transkripčním faktorem následně aktivovaným kaskádou RAS-RAF-MEK-ERK [33]. Pozoruhodné je, že právě tato kaskáda je up-regulována u karcinomu prostaty [34]. Nicméně RREB-1 není zřejmě jediným transkripčním faktorem, který je zodpovědný za snížení exprese ZIP1; v promotoru tohoto zinkového transportéru se nacházejí i další oblasti schopné zapříčinit sníženou expresi ZIP1 [31].

Vedle snížené exprese těchto transportérů, nacházejících se na buněčné membráně, je popsáno zvýšení exprese přenašeče ZIP7. Tento přenašeč je umístěn na membráně endoplazmatického retikula [13,35]. Tato organela může plnit funkci zásobárny intracelulárního zinku [13]. Přenašeč ZIP7 pak může zodpovídat za přesun zinku z této zásobárny do cytoplazmy – tedy za zvyšování intracelulární koncentrace volného zinku. Protože má zinek funkci signální molekuly, může zvýšení jeho hladiny zapříčinit aktivaci tyrozin kináz a následně mitogen aktivovaných proteinových kináz a z toho vyplývající zvýšení genové exprese. ZIP7 tedy může hrát významnou, možná klíčovou roli v spouštění těchto biologicky významných kaskád, a může se tak podílet na patogenezi řady patologických stavů včetně karcinomu [13]. Zvýšení exprese tohoto přenašeče bylo mimo karcinom prostaty prokázáno u *high-risk* karcinomu prsu. Touto cestou mohou být spouštěny proliferační či antiapoptické kaskády, zodpovědné za špatnou prognózu tohoto karcinomu [13].

Za snížením schopnosti akumulace zinku může stát i jeho zvýšené vylučování z buněk. Za transport zinku z cytoplazmy je zodpovědná rodina přenašečů ZnT. Transportér ZnT-1 je jediným zástupcem této rodiny umístěným na plazmatické membráně buněk, ostatní přenašeče jsou na membránách organel [36]. Změna exprese ZnT-1 ale nebyla u maligních buněk prostaty zjištěna. Změněná exprese byla popsána u přenašeče ZnT-4, ten se ale vyskytuje na membráně vezikul, nemůže být proto zodpovědný za pokles intracelulární hladiny zinku. Z uvedeného vyplývá, že snížená hladina zinku v buňkách karcinomu prostaty je s největší pravděpodobností

způsobena zejména defektem přenašeče ZIP1. Je však vhodné hovořit spíše o nerovnováze v transportu zinku než o snížené schopnosti vstupu zinku do buněk. Role přenašečů ZIP7 či ZnT-4, jejichž hladina je oproti zdravé tkáni změněna, není zcela vyjasněna a je nutné další bádání, které povede ke komplexnějšímu pohledu na tuto problematiku. Nabízí se spekulace, že obnovení exprese přenašeče ZIP1 do fyziologických hladin, potažmo obnovení fyziologických hladin v prostatických buňkách, by mohlo být v budoucnu využito jako možná terapeutická cesta. Takový stav je možné způsobit buď zrušením, nebo změnou podmínek, které způsobily snížení exprese tohoto přenašeče, nebo, dále v budoucnu, cílenou genetickou manipulací způsobující zvýšení exprese zmíněného přenašeče.

Snížení intracelulární koncentrace zinečnatých iontů v buňkách karcinomu prostaty má za následek změnu energetického metabolismu těchto buněk. Zatímco buňky zdravé citrát akumulující prostatické tkáně jsou vlivem vyšších koncentrací zinku (a jeho inhibičního efektu na mitochondriální akonitázu) energeticky „znevýhodněny“, buňky karcinomu fungují energeticky efektivněji. Citrát tak není akumulován, může vstoupit do Krebsova cyklu, a podílet se tak na generování energie [37]. Nabízí se spekulace, že obnovení inhibičního vlivu na mitochondriální akonitázu jiným inhibítorom může mít tumor supresorové účinky [20]. Takovým inhibítorom může být např. fluoroacetát (který se metabolizuje na fluorocitrát). Tato látka ale není pro prostatické buňky specifická a působí toxicky na většinu savčích buněk [20]. Nalezení specifického a zároveň netoxického inhibitoru akonitázy může být využito jako nového, velmi cíleného terapeutického postupu. Kromě změny hladiny zinečnatých iontů je v buňkách karcinomové prostatické tkáně popsána – oproti zdravé prostatické tkáni – také změna hladiny jiných prvků. Banas et al popisují významné zvýšení hladiny manganu a mědi, zejména v buňkách karcinomu o Gleason grade 2, a významné zvýšení hladiny železa, jehož hladina stoupá v závislosti na Gleason grade (trojnásobná u Gleason

score 2 a 3 a až šestinásobná u Gleason grade 4) [38]. Ionty železa se pravděpodobně také podílejí na patogenezi karcinomu prostaty [39]. Sapota et al zmíní snížení hladiny hořčíku a vápníku a zvýšení hladiny selenu a mědi v buňkách karcinomu [40]. Zvýšená hladina selenu je popsána také v dalších studiích a je dávana do souvislosti s jeho protektivní, zejména antioxidantní funkcí [41]. Dysregulace tkáňové hladiny iontů se projevuje změnou sérových hladin daných prvků anebo je jejich důsledkem. V séru pacientů s karcinomem prostaty je oproti kontrolní skupině popsáno statisticky významné snížení koncentrací zinku, mědi a železa [42]. Předpokládá se, že zinečnaté ionty jsou v séru navázány na albumin a alfa-2-makroglobulin. V práci Kanoha et al je popsáno zvýšení hladiny transportního proteinu alfa-2-makroglobulinu u pacientů s kostními metastázami karcinomu, což staví tento sérový protein do pozice možného markeru metastazujícího karcinomu prostaty [43]. Celková deregulace hladin zmíněných prvků se může odrazit na změně jejich hladiny ve vlasech. Dle Guoa et al se ve vlasech pacientů s karcinomem prostaty vyskytuje rozdílné množství hořčíku, fosforu, draslíku, vápníku, chromu, manganu, zinku a selenu a signifikantně zvýšené množství železa a mědi [44]. Nejen zinečnaté ionty, ale i další přechodné kovy a jiné prvky zasahují do rozvoje onemocnění či jsou zvýšeny v důsledku jejich antitumorózního působení, popř. je změna jejich hladiny důsledkem komplexního narušení rovnováhy u karcinomem změněného organismu. Komplexní pochopení a objasnění této problematiky je zcela žádoucí, má přínos diagnostický a pravděpodobně také terapeutický.

Vztah zinek – metalothionein

Metalothioneiny jsou skupinou intracelulárních proteinů s neobvykle velkým obsahem cysteinových aminokyselin. Ty jim (díky thiolovým vazbám mezi cysteiny) propůjčují schopnost vázat řadu kovů [45]. Metalothioneiny proto hrají klíčovou roli v transportu těžkých kovů (tedy také zinku), jejich detoxikaci a v ochraně buněk před oxidativním stresem [46] (obr. 4). Těžké kovy se naváží

na metalothionein, a jsou tak transportovány do ledvin, kde jsou vylučovány. Antioxidační působení tohoto proteinu je podmíněno přítomností cysteinových aminokyselin v jeho řetězci, které obsahují volnou thiolovou skupinu – SH. Metalothionein se tak může „párovat“ s glutathionem (GSH), a snižovat tak hladinu volných radikálů i těžkých kovů [47]. Metalothionein se tak ve zvýšené míře objevuje v situacích s vyšším rizikem tvorby těchto volných radikálů: buněčná proliferace, embryonální vývoj [47]. Funkce tohoto proteinu zasahují také do regulace apoptózy – zvýšené hladiny metalothioneinu mají antiapoptické působení (obr. 4). Metalothionein reguluje hladinu, aktivitu a buněčnou lokalizaci transkripčního faktoru NF- κ B. NF- κ B zajišťuje ochranu buněk před apoptózou aktivací antiapoptických genů a protoonkogenů Bcl-2, c-myc a TRAF-1 [47].

Řada studií z posledních let poukazuje na zvýšené sérové hladiny metalothioneinu u malignit prsu, plic, urogenitálního a trávicího systému, u melanomu a u některých lymfomů [46]. U karcinomu prostaty jsou sérové hladiny tohoto proteinu třikrát vyšší oproti hladinám ve zdravé populaci [47]. Dle našich výsledků je dosahováno statisticky významného ($p < 0,01$) zvýšení sérové hladiny metalothioneinu; u pacientů s bi-

opticky ověřeným adenokarcinomem o různém stupni diferenciace (T1c–4) je dosahováno průměrných hodnot 2,1 μ M oproti souboru kontrol, u nichž dosahuje průměrná sérová hladina 0,6 μ M [48–54]. Hladina sérového metalothioneinu není dle našich výsledků ovlivněna (korelační koeficient $r < 0,2$ a $p > 0,05$) přítomností komorbidit hypertenzní nemoci, hyperlipoproteinemie ani ischemické choroby srdeční.

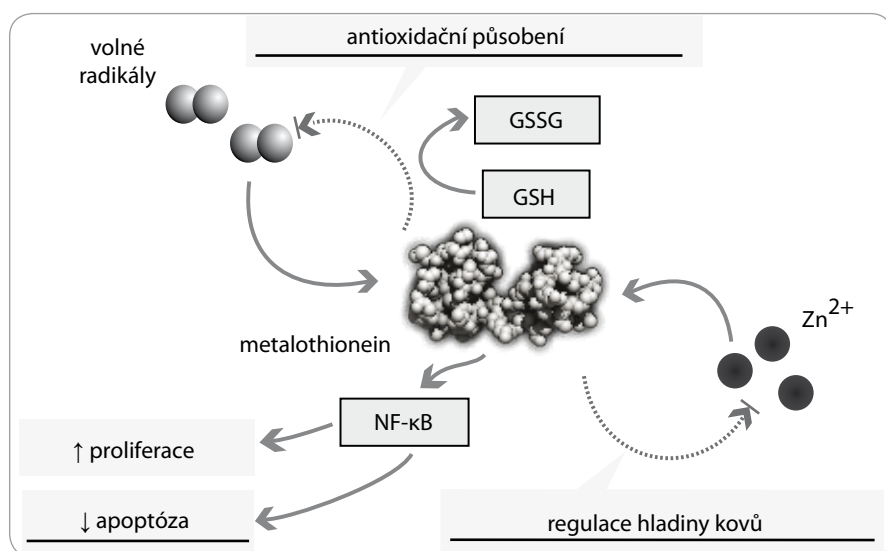
I když není příčina ani mechanismus zvýšení sérové hladiny metalothioneinu stále zcela jasná, usuzuje se, že právě zvýšená hladina tohoto proteinu je zodpovědná za ochranu nádorových buněk před apoptózou, za zvýšenou proliferaci a schopnost metastazovat [46]. Vztah metalothionein – zinek je dán schopností MT vázat zinečnaté ionty, ale také je transportovat, a to zejména do jádra, kde mohou být uvolněny a kde mohou zasáhnout do regulace buněčných procesů včetně buněčné proliferace a diferenciace právě přes zinkové prsty celé řady regulačních proteinů.

Závěr

Snížená hladina intracelulárního zinku v prostatických buňkách je významnou charakteristikou karcinomu prostaty. Velkou měrou se na tomto stavu podílí poškození přenašeče ZIP1, který

může být považován za tumor supresorový gen. Za snížení exprese tohoto přenašeče je pravděpodobně zodpovědný transkripční faktor RREB-1, nicméně očekává se, že na snížení exprese transportéru ZIP1 se mohou podílet i další signální látky [31]. Stav je s největší pravděpodobností reverzibilní [20]. Objasnění všech příčin „epigenetického silencingu“ tohoto genu může ukázat nové léčebné cesty karcinomu prostaty. Ať je mechanismus vedoucí ke snížení intracelulární hladiny zmiňovaného kovu jakýkoli, vede tento stav k řadě metabolických změn. Mnohé z těchto změn se podílejí na zhoršování prognózy karcinomu. Dá se proto očekávat, že obnovení vysokých hladin zinku v buňkách karcinomu vede k obnovení zinkem způsobených metabolických odlišností typických pro prostatu. Toho může být využito k zástavě progresu/přerušení průběhu karcinomu.

Transport zinku je alterován také na úrovni jeho „pufračního“ systému – metalothioneinů. Vzhledem k tomu, že zinek indukuje expresi metalothioneinu, se dá očekávat, že hladiny metalothioneinu budou sníženy souhlasně se snížením hladiny intracelulárního zinku v buňkách karcinomu. Nicméně významnou charakteristikou malignit prsu, plic, urogenitálního a trávicího systému, u melanomu a u některých lymfomů je zvýšení sérových hladin metalothioneinu. Není zcela jasné, proč tomu tak je a jakým mechanismem se tento stav spouští. V buňkách karcinomu prostaty zřejmě dochází ke komplexní dysbalanci metabolismu zinku a s ní související dysbalanci metalothioneinů. Podobně jako u hladiny zinku platí, že kdyby se normalizovaly hladiny metalothioneinů, lze očekávat, vzhledem k jejich regulaci apoptózy, protinádorový efekt. Toho by mohlo být využito v terapii. Je však žádoucí další bádání, které osvětlí mechanismus tohoto děje a souvislost se změnou intracelulární hladiny zinku v buňkách karcinomu prostaty, popř. u jiných nádorů. Zvýšení sérové hladiny metalothioneinů může být využito také diagnosticky, bude-li potvrzen v řadě současně probíhajících studií fakt, že elevace jeho hladiny je pro toto onemocnění dostatečně senzitivní a specifická [55]. Je proto nutné identifi-



Obr. 4. Biologické působení metalothioneinu. Hladina metalothioneinu (MT) je zvyšována zejména vlivem volných radikálů a zvýšenou hladinou kovů, zejména zinku. MT se podílí na detoxikaci těchto kovů a spolu s glutathionem (GSH) působí na volné radikály antioxidačně; MT zvyšuje hladinu NF- κ B, a tím působí antiapopticky.

kovat všechny stavy vedoucí k elevaci sérové hladiny metalothioneinů a popsat její dynamiku.

Seznam zkratk:

MT – metalothionein

PSA – prostatický specifický antigen

MTF-1 – metal regulatory transcription factor 1

PTP – protein tyrozin fosfatáza

MAPK – mitogen aktivované proteinové kinázy

ZIP – Zrt-Irt like protein

ZnT – Zinc transporter

RREB-1 – ras responsive element binding protein-1

ER – endoplazmatické retikulum

BAX – BCL2-associated X protein

GSH – glutathion

NF- κ B – nuclear factor, „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells

Bcl-2 – B-cell lymphoma 2

TRAF-1 – TNF receptor associated factor 1

Ac-CoA – acetyl koenzym A

IL – interleukin

IFN – interferon

Literatura

- Wit RD, Sternberg CN. Cancers of the Genitourinary Tract. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB (eds). Textbook of medical oncology, Informa Healthcare. London: Dunitz 2009.
- Kuroda N, Katto K, Tamura M et al. Immunohistochemical application of D2-40 as basal cell marker in evaluating atypical small acinar proliferation of initial routine prostatic needle biopsy materials. *Med Mol Morphol* 2010; 43(3): 165–169.
- Student V, Grepl M, Král M et al. Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? *Urol pro Praxi* 2006; 5(5): 214–218.
- Jamaspishvili T, Kral M, Khomeriki I et al. Urine markers in monitoring for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13(1): 12–19.
- Habib FK. Evaluation of androgen metabolism studies in human prostate cancer – correlation with zinc levels. *Prev Med* 1980; 9(5): 650–656.
- Andreini C, Banci L, Bertini I et al. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 2006; 5(1): 196–201.
- Oteiza P, Mackenzie G. Zinc, oxidant-triggered cell signaling, and human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26(4–5): 245–255.
- Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R et al. Overview of mammalian zinc transporters. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(1): 49–68.
- Colvin RA, Holmes WR, Fontaine CP et al. Cytosolic zinc buffering and muffling: their role in intracellular zinc homeostasis. *Metallomics* 2010; 2(5): 306–317.
- Vallee B, Auld D. Short and long spacer sequences and other structural features of zinc binding sites in zinc enzymes. *FEBS Lett* 1989; 257(1): 138–140.
- Maret W, Li Y. Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chem Rev* 2009; 109(10): 4682–4707.
- Hirano T, Murakami M, Fukada T et al. Roles of zinc and zinc signaling in immunity: zinc as an intracellular signaling molecule. *Adv Immunol* 2008; 97: 149–176.
- Hogstrand C, Kille P, Nicholson RI et al. Zinc transporters and cancer: a potential role for ZIP7 as a hub for tyrosine kinase activation. *Trends Mol Med* 2009; 15(3): 101–111.
- Yamasaki S, Sakata-Sogawa K, Hasegawa A et al. Zinc is a novel intracellular second messenger. *J Cell Biol* 2007; 177(4): 637–645.
- Laity JH, Andrews GK. Understanding the mechanisms of zinc-sensing by metal-response element binding transcription factor-1 (MTF-1). *Arch Biochem Biophys* 2007; 463(2): 201–210.
- Costello L, Liu Y, Zou J et al. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* 1999; 274(25): 17499–17504.
- Coyle P, Philcox JC, Carey LC et al. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59(4): 627–647.
- Franklin RB, Milon B, Feng P et al. Zinc and zinc transporter in normal prostate function and the pathogenesis of prostate cancer. *Front Biosci* 2005; 10: 2230–2239.
- Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73(1): 79–118.
- Costello L, Franklin R. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Mol Cancer* 2006; 5(1): 17.
- Mycielska M, Patel A, Rizaner N et al. Citrate transport and metabolism in mammalian cells: prostate epithelial cells and prostate cancer. *Bioessays* 2009; 31(1): 10–20.
- Medrano A, Fernández-Novell J, Ramío L et al. Utilization of citrate and lactate through a lactate dehydrogenase and ATP-regulated pathway in boar spermatozoa. *Mol Reprod Dev* 2006; 73(3): 369–378.
- Costello L, Liu Y, Franklin R et al. Zinc inhibition of mitochondrial aconitase and its importance in citrate metabolism of prostate epithelial cells. *J Biol Chem* 1997; 272(46): 28875–28881.
- Costello LC, Franklin RB. The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy. *Oncology* 2000; 59(4): 269–282.
- Müntzing J, Varkarakis M, Saroff J et al. Comparison and significance of respiration and glycolysis of prostatic tissue from various species. *J Med Primatol* 1975; 4(4): 245–251.
- Feng P, Liang JY, Li TL et al. Zinc induces mitochondrial apoptosis in prostate cells. *Mol Urol* 2000; 4(1): 31–36.
- Feng P, Li T, Guan Z et al. The involvement of Bax in zinc-induced mitochondrial apoptosis in malignant prostate cells. *Mol Cancer* 2008; 7(1): 25.
- Jiang D, Sullivan P, Sensi S et al. Zn(2+) induces permeability transition pore opening and release of pro-apoptotic peptides from neuronal mitochondria. *J Biol Chem* 2001; 276(50): 47524–47529.
- Franklin R, Ma J, Zou J et al. Human ZIP1 is a major zinc uptake transporter for the accumulation of zinc in prostate cells. *J Inorg Biochem* 2003; 96(2–3): 435–442.
- Golovine K, Makhov P, Uzzo R et al. Overexpression of the zinc uptake transporter hZIP1 inhibits nuclear factor-kappaB and reduces the malignant potential of prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2008; 14(17): 5376–5384.
- Milon B C, Agyapong A, Bautista R et al. Ras responsive element binding protein-1 (RREB-1) down-regulates hZIP1 expression in prostate cancer cells. *Prostate* 2010; 70(3): 288–296.
- Ray SK, Nishitani J, Petry MW et al. Novel transcriptional potentiation of BETA2/NeuroD on the secretin gene promoter by the DNA-binding protein Finb/RREB-1. *Mol Cell Biol* 2003; 23(1): 259–271.
- Thiagalingam A, De Bustros A, Borges M et al. RREB-1, a novel zinc finger protein, is involved in the differentiation response to Ras in human medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Biol* 1996; 16(10): 5335–5345.
- Gioeli D. Signal transduction in prostate cancer progression. *Clin Sci* 2005; 108(4): 293–308.
- Taylor KM, Morgan HE, Smart K et al. The emerging role of the LIV-1 subfamily of zinc transporters in breast cancer. *Mol Med* 2007; 13(7–8): 396–406.
- Hasumi M, Suzuki K, Matsui H et al. Regulation of metallothionein and zinc transporter expression in human prostate cancer cells and tissues. *Cancer Lett* 2003; 200(2): 187–195.
- Modica-Napolitano JS, Singh KK. Mitochondrial dysfunction in cancer. *Mitochondrion* 2004; 4(5–6): 755–762.
- Banas A, Kwiatek WM, Banas K et al. Correlation of concentrations of selected trace elements with Gleason grade of prostate tissues. *J Biol Inorg Chem* 2010; 15(7): 1147–1155.
- Tappel A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses* 2007; 68(3): 562–564.
- Sapota A, Darago A, Taczalski J et al. Disturbed homeostasis of zinc and other essential elements in the prostate gland dependent on the character of pathological lesions. *Biometals* 2009; 22(6): 1041–1049.
- Zachara BA, Szczyzyk-Golec K, Wolski Z et al. Selenium level in benign and cancerous prostate. *Biol Trace Elem Res* 2005; 103(3): 199–206.
- Kiziler AR, Aydemir B, Guzel S et al. May the level and ratio changes of trace elements be utilized in identification of disease progression and grade in prostatic cancer? *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 2010; 27(2): 65–72.
- Kanoh W, Ohtani N, Mashiko T et al. Levels of alpha(2) macroglobulin can predict bone metastases in prostate cancer. *Anticancer Res* 2001; 21(1B): 551–556.
- Guo JK, Deng WH, Zhang LC et al. Prediction of prostate cancer using hair trace element concentration and support vector machine method. *Biol Trace Elem Res* 2007; 116(3): 257–271.
- Kizek R, Vacek J, Trnkova L et al. Využití katalytických reakcí na rtuťové elektrodě pro elektrochemické stanovení metalothioneinů. *Chem Listy* 2004; 98(4).
- Eckschlager T, Adam V, Hrabeta J et al. Metallothioneins and cancer. *Curr Protein Pept Sci* 2009; 10(4): 360–375.
- Krzkova S, Fabrik I, Adam V et al. Metallothionein – a promising tool for cancer diagnostics. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(2): 93–97.
- Masarik M, Gumulec J, Kuchtickova S et al. Determination of novel tumor markers in prostate carcinoma. *FEBS J* 2010; 277(1): 188–188.
- Gumulec J, Cernei NV, Zitka O et al. Zinc, Metallothionein and Prostate Tumour Cells – Is There Any Relation? 10th International Nutrition & Diagnostics Conference. Prague 2010.
- Fabrik I, Adam V, Krzkova S et al. Level of heat-stable thiols in patients with a malignant tumor. *Klin Onkol* 2007; 20(6): 384–389.
- Gumulec J, Masarik M, Hrabec R et al. Zinc and its relation to prostate tumours. *Prakt Lek* 2010; 90(8): 455–459.
- Kizek R, Vacek J, Adam V et al. Metallothionein – Cisplatin and anticancer therapy. *Klin Biochem Metab* 2004; 12(2): 72–78.
- Petrlova J, Blastik O, Prusa R et al. Determination of metallothionein content in patients with breast cancer, colon cancer, and malignant melanoma. *Klin Onkol* 2006; 19(2): 138–142.
- Zelena J, Potesil D, Vacek J et al. Metallothionein as a prognostic marker of tumor disease. *Klin Onkol* 2004; 17(6): 190–195.
- Masarik M, Gumulec J, Kuchtickova S et al. Detection of metallothionein and alaphamethylacyl CoA racemase as potential new markers for prostate carcinoma. *Int J Mol Med* 2009; 24 (Suppl 1): S48.

Pokroky v klinické léčbě zhoubného melanomu: inhibice kinázy B-RAF

Advances in Clinical Treatment of Malignant Melanoma: B-RAF Kinase Inhibition

Heneberg P.

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Souhrn

Maligní melanom je vysoce zhoubný novotvar odvozený z pigmentových buněk, derivátů neurální lišty. V počátečních fázích onemocnění dosahuje výborných výsledků chirurgická léčba, pokročilejší stadia jsou v současné době léčena převážně adjuvantní imunoterapií interferonem α , u pacientů klinického stadia IIB-IIIc alternativně ještě kombinací dakarbazin + multiferon. Míra odpovědi a přežití pacientů s metastazujícím melanomem je extrémně nízká a nemoc je považována za prakticky neléčitelnou stávajícími, v České republice užívanými chemoterapeutickými metodami. Tento příspěvek diskutuje nové možnosti terapie melanomu dané rozvojem personalizované medicíny. Vedle aplikace imatinibu pro léčbu melanomů s mutacemi v kináze KIT (kterých je ovšem menšina) jde především o nově vyvíjené inhibitory kinázy B-RAF. S dříve vyvinutými inhibitory RAF kináz, jakými byl např. sorafenib, nebylo dosahováno průkazného zlepšení oproti stávajícím druhům terapie. Naproti tomu nový inhibitor PLX4032 (Plexikon; RG7204, Roche Pharmaceuticals; vemurafenib) cílený na nejrozšířenější aktivující mutaci B-RAF^{V600E}, která je přítomna ve 40–70 % zhoubných melanomů, vykazuje výrazně lepší účinnost než jakákoliv ze stávajících klinicky využívaných terapií. Léčba inhibitorem PLX4032 působí výlučně na nádory nesoucí mutaci B-RAF^{V600E}, popř. B-RAF^{V600K}. Kontraindikací jeho podávání je absence zmíněné aktivující mutace v kináze B-RAF anebo paralelní přítomnost aktivační mutace v G proteinu RAS, např. RAS^{G12D}. V klinické studii fáze I byla zaznamenána částečná či úplná odpověď u 81 % pacientů, prodloužil se i medián přežití. V současné době probíhají klinické studie fáze II a III. Příspěvek diskutuje i poměrně silné vedlejší efekty užívání inhibitoru PLX4032 a prokázaný vznik rezistence na toto léčivo v řádech několika měsíců. Východiskem se do budoucna zdá být kombinovaná terapie s některým ze stávajících chemoterapeutik, popř. s inhibitory kináz schopných stimulace MEK a ERK kináz nezávisle na molekule B-RAF (např. COT), nicméně i samotná monoterapie tímto inhibitorem představuje významné zlepšení oproti současnému stavu.

Klíčová slova

RAF1 – karcinom štítné žlázy – inhibitory proteinkinázy – antitumorózní látky – genetická predispozice k nemoci – nádorové procesy – genetické markery – farmakologické biomarkery

Tato práce byla podpořena výzkumným zámkem 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze MSM0021620814.

This research was supported by a research goal of the Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague No. MSM0021620814.

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.



RNDr. Petr Heneberg, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze

Ruská 87

100 00 Praha 10

e-mail: Petr.Heneberg@lf3.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 1. 2011

Přijato/Accepted: 22. 2. 2011

Summary

Malignant melanoma is an aggressive cancer of pigment-producing cells, derives of the neural crest. Surgical resection is the most effective form of treatment during initial phases of the disease. Advanced stages are usually treated by adjuvant immunotherapy (interferon α) or dacarbazine + multiferon. Response and survival rates are extremely poor. The emerging approach of personalized medicine brings about significant advances in the treatment of melanoma. Apart from administration of imatinib for a small subgroup of melanomas harbouring KIT mutations, the most promising approach is the use of B-RAF kinase inhibitors. The previously tested RAF inhibitors (e.g. sorafenib) did not perform better compared to conventional chemotherapy or immunotherapy. However, the results are much more promising with the recently developed inhibitor PLX4032 (Plexxikon; RG7204, Roche Pharmaceuticals; vemurafenib). This inhibitor targets tumours harbouring B-RAF^{V600E} or B-RAF^{V600K} activating mutations, which are present in 40–70% of malignant melanomas. An absence of the above mentioned activating mutations or parallel presence of activating RAS mutations (e.g. RAS^{G12D}) should be used as contraindications. The use of PLX4032 provides better outcome than any of the currently used therapies, including partial or complete response recorded in 81% of patients, and prolonged median survival. Currently, this drug is being tested in phase II and III trials. The incidence of PLX4032-related adverse effects is relatively high; acquired resistance repeatedly occurring within several months of treatment may also represent a significant problem. Combined therapy is probably needed to further increase the complete response rate and to prolong survival. This should either include some of the currently used chemotherapeutics, or alternatively it may employ inhibitors of some of the kinases capable of stimulating the MEK and ERK kinases independently of B-RAF (e.g. COT). Nevertheless, even PLX4032 monotherapy should be viewed as a significant improvement of the current state-of-the-art treatment of malignant melanoma.

Key words

RAF1 – thyroid cancer – protein kinase inhibitors – antitumor agents – genetic predisposition to disease – neoplastic process – genetic markers – pharmacological biomarkers

Východiska

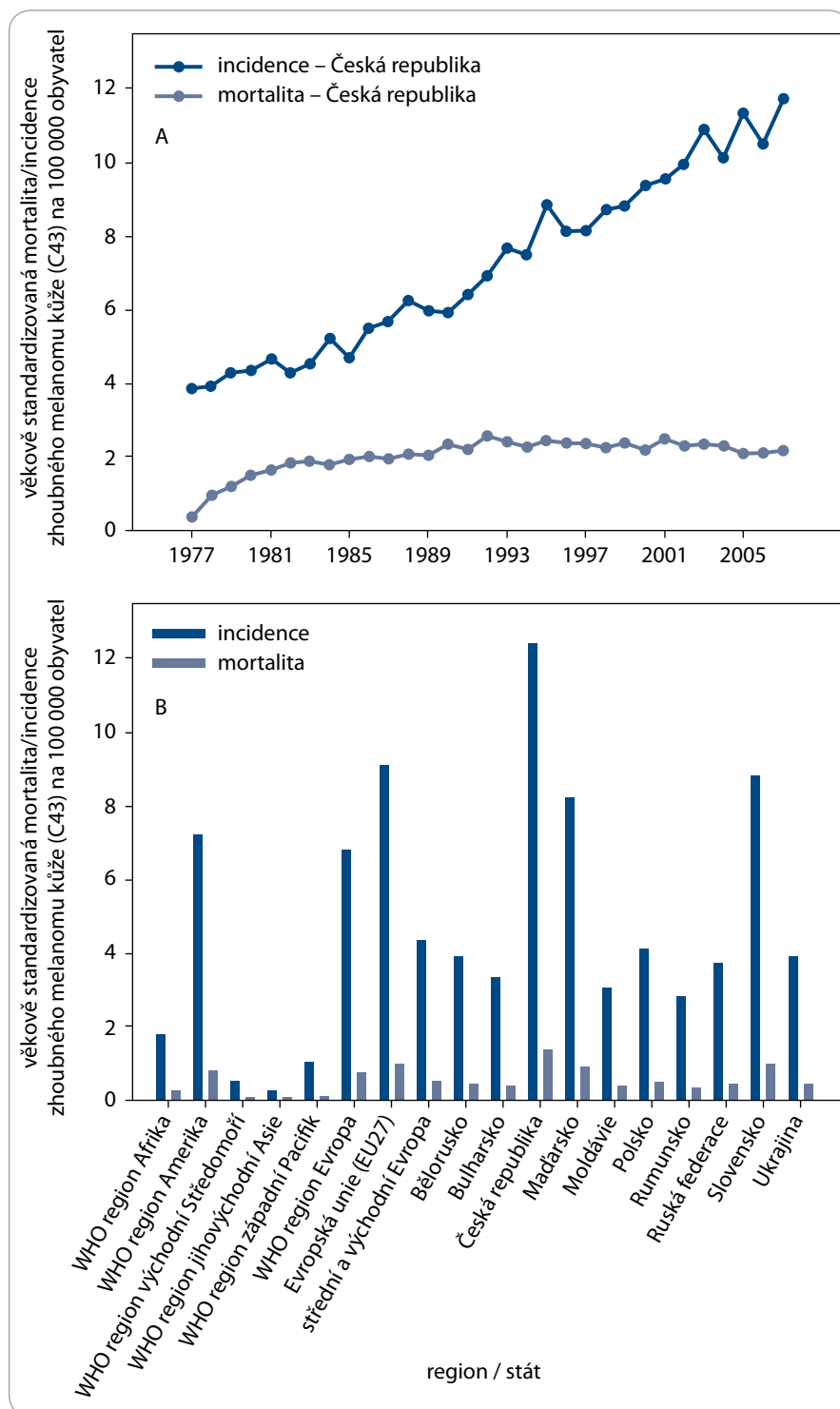
Maligní melanom je vysoce zhoubný novotvar odvozený z pigmentových buněk, derivátů neurální lišty. Incidence této patologie v posledních desetiletích roste jak u nás, tak ve většině industrializovaných zemí (obr. 1). Část zdánlivého nárůstu má však patrně na svědomí zavedení více či méně plošných screeningů a osvětová činnost. Počet úmrtí následkem zhoubného melanomu zůstává v posledním desetiletí téměř nezměněn. Incidence této patologie v České republice je nejvyšší ze všech států střední a východní Evropy, mezi nejvyšší v tomto regionu se řadí i mortalita následkem zhoubného melanomu. Pro ilustraci, roku 2008 bylo v České republice zjištěno celkem 2 034 případů metastatického melanomu (3,4 % všech zjištěných zhoubných bujení); u 349 pacientů byl melanom uveden jako příčina úmrtí (1,3 % všech úmrtí na zhoubná bujení) [1]. I když incidence a mortalita melanomu jsou mnohem nižší než u některých jiných typů nádorového bujení, společenská významnost léčby melanomu je potvrzena skutečností, že tato neoplazie bývá (podobně jako nádory prsu) častá již ve středním věku, což přispívá k násobnému zkrácení doby dožití oproti častěji se vyskytujícím typům nádorů, např. karcinomu plic či prostaty. Prognostika je

prozatím založena zejména na hodnocení velikosti tumoru, hloubce invaze, ulceraci a mitotické aktivitě. Dané parametry však neumožňují přesnější predikci tohoto onemocnění [2].

Podobně jako u jiných typů zhoubného bujení i transformace normálního melanocyту je podmíněna proběhnutím série mutací či jiných genetických změn navozujících nekontrolovatelnou buněčnou proliferaci a autonomní růst buněk. Mezi geny, u nichž bývá v melanomech navozena změna jejich aktivity či exprese, patří mimo jiné TP53, PTEN, CDKN2A, PTPRD, NRAS a BRAF [3–8]. Poměrně dobře prozkoumanou je přímá úměra mezi incidencí melanomu a faktory vnějšího prostředí, především expozicí UV záření. Ještě donedávna se soudilo, že neexistují genetické alterace, které by podmiňovaly malignitu daného melanomu anebo jeho citlivost na chemoterapii [2]. Dnes jsou však již známy nejen první poměrně spolehlivé prediktory progresu, ale především první genetické mutace podmiňující možnost cílené personalizované léčby terapeutiky, která již úspěšně procházejí prvními fázemi klinických zkoušek [9,10].

Česká onkologická společnost ČLS JEP na svých webových stránkách publikuje Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, vytvářené

a pravidelně aktualizované pro práci lékařů léčících onkologické diagnózy. V jejich poslední aktualizaci platné k době psaní tohoto příspěvku [11] byla pro léčbu zhoubného melanomu kůže doporučena adjuvantní imunoterapie interferonem α , u pacientů klinického stadia IIB-IIIc pak ještě kombinace dakarbazin + + multiferon (terapie multiferonem nasazována 3 týdny po zahájení podávání dakarbazinu). Neoadjuvantní chemo- či imunoterapie není u melanomu indikována. Míra odpovědi na léčbu kombinací CVD (cisplatina, vinblastin a dakarbazin) s interferonem α a interleukinem (IL)-2 se pohybuje mezi 18 a 64 %, medián přežití mezi devíti a dvanácti měsíci, dosahováno je 5–7 % kompletních remisí (u dalších chemoterapeutických metod bylo dosahováno vesměs jen 2 % kompletních remisí). Alternativní kombinace cytostatik BOLD (bleomycin, vinkristin, lomustin a dakarbazin) má míru odpovědi ještě nižší (20 %) a medián přežití jen tři měsíce. Kombinace DBD/T (dakarbazin, karmustin, cisplatina, tamoxifen), tzv. Dartmouth regimen, má míru odpovědi 46 %, medián trvání odpovědi je pod sedm měsíců. Míra odpovědi na monoterapii samotným dakarbazinem (obr. 2, (1)) je 14–20 %, fotemustinem 34 %, temozolomidem 17 % ve vybraných případech [12–15].



Obr. 1. (A) Časová křivka incidence (●) a mortality (●) zhoubného melanomu kůže (C43) v České republice [54]. (B) Incidence (■) a mortalita (■) zhoubného melanomu v odlišných regionech světa a v jednotlivých zemích střední a východní Evropy [1]. Všechny hodnoty jsou věkově standardizovány, vyjádřeny v počtu případů na 100 000 obyvatel.

Současné terapeutické přístupy pro léčbu pacientů s vysoce rizikovými maligními melanomy zůstávají u nás i ve

světě stále neefektivní [12,16]. V počátečních fázích onemocnění dosahuje výborných výsledků chirurgická léčba.

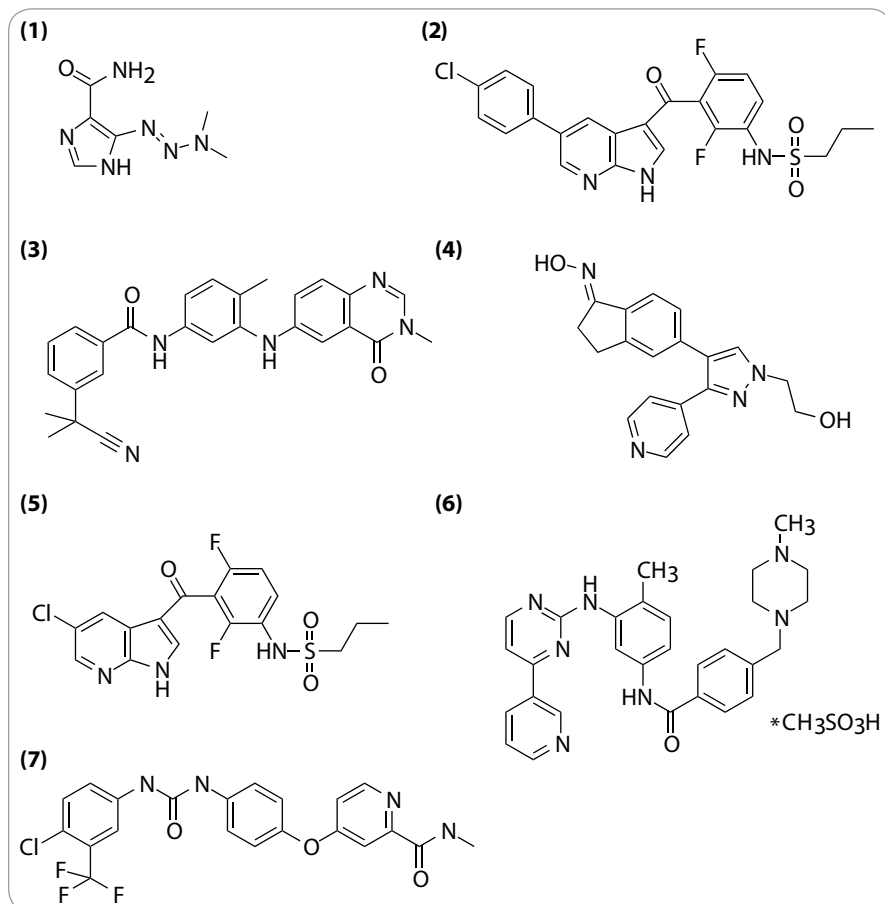
Ve fázi diseminace se však melanom řadí mezi nejobtížněji léčitelné diagnózy a i za užití výše zmíněných metod je téměř vždy fatální. Nemoc je považována za chemorezistentní i radio-rezistentní. Medián přežití nemocných se pohybuje mezi šesti a devíti měsíci, přežití 5 a více let bývá zaznamenáno jen v 1–2 % případů [13].

B-RAF v normálních a transformovaných melanocytech

Melanocyty jsou specializované buňky naší pokožky specializované na produkci pigmentu, který nás následně chrání před negativními účinky UV záření. Jsou rezidentními buňkami pokožky, která ovlivňuje jejich biologické funkce prostřednictvím hned několika parakrinních drah. Parakrinně produkováné faktory ovlivňují v melanocytech signální dráhy regulující přestavbu cytoskeletu, metabolismus a genovou expresi. Mezi klíčové dráhy, jejichž projevy jsou u melanocytů ovlivněny parakrinní signalizací, patří RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) dráha a dráha cyklického AMP (cAMP).

V tomto příspěvku se zaměříme především na MAPK dráhu. První z jejích členů, RAS, je malým, na membránu vázaným G proteinem. Funguje jako GTPáza, je tedy aktivován výměnou GDP za GTP, která je v klasickém modelu zprostředkována proteinem Sos, nejčastěji po aktivaci některého z membránových receptorů mimobuněčným podnětem (typicky růstovým hormonem, interleukinem atp.). Aktivovaný RAS spouští kaskádu proteinových serin/threoninových kináz (RAF, MEK), která vyúsťuje v aktivaci MAP kináz, např. ERK1/2 či Elk. Tyto se po fosforylaci translokují do jádra buňky a stimulují genovou transkripci, typicky prostřednictvím transkripčních faktorů Fos a Jun.

Pojmy RAS a RAF ve skutečnosti označují celou rodinu proteinů. Dále se budeme zabývat rodinou RAF, která u savců (a tedy i u lidí) sestává z proteinů A-RAF, B-RAF a C-RAF. Všechny tři jsou schopny již zmíněné hlavní funkce – aktivace kinázy MEK –, ale navzájem se liší jednak v tkáňové distribuci, jednak v některých detai-



Obr. 2. Sloučeniny užívané ke klinické a preklinické terapii zhoubného melanomu. (1) dakarbazin, (2) PLX4032, (3) AZ-628, (4) GDC-0879, (5) PLX4720, (6) imatinib mesylate, (7) sorafenib.

Tab. 1. Hodnoty IC_{50} inhibitoru PLX4032 naměřené *in vitro* proti cílové mutantní B-RAF kináze a některým dalším lidským kinázovým molekulám. Uvedeny jsou hodnoty IC_{50} proti RAF kinázám, dále kinázové molekuly, ke kterým měl PLX4032 ve screenu více než 200 kináz $IC_{50} < 100$ nM, a vybrané příklady ostatních kinázových molekul [10].

Kináza	IC_{50} [nM]
B-RAFFV600E	31
C-RAF	48
B-RAF	100
SRMS	18
ACK1	19
MAP4K5	51
FGR	63
LCK	183
LYNB	599
CSK, SRC, FYN, ABL, IGFR1, EGFR, EPHA1-4, EPHA7, FGFR1-4, mTOR, PDGFR β , SYK, ZAP70, etc.	> 1 000 nM

lech svého působení, např. ve schopnosti translokace k cytoplazmatické membráně, schopnosti konformačních změn a vazby některých interakčních partnerů. Tyto tři proteiny jsou schopny tvořit diméry, ať už homodiméry (dva proteiny stejného typu), anebo heterodiméry (po jednom proteinu dvou různých typů, typicky např. jeden B-RAF a jeden C-RAF).

Ve velkém množství lidských zhoubných melanomů (přibližně ve 40–70 %) je přítomen mutantní B-RAF. Ten nadto bývá přítomen v 7–8 % všech neoplazií. Mezi další typy nádorů s vysokou frekvencí mutací kinázy B-RAF patří papilární i anaplastický karcinom štítné žlázy, kde bývají detekovány ve 40–70 % případů. Naopak zbývající dvě molekuly rodiny RAF mutovány nejsou, patrně kvůli jejich odlišným enzymatickým vlastnostem [9,17]. Jednoznačně nejčastější mutací molekuly B-RAF je

substituce V600E (1799 T > A), která má za následek ~138násobné zvýšení aktivity kinázy B-RAF oproti nemutované molekule a která způsobuje konstitutivní aktivaci MAPK signální dráhy, detekovatelné například na úrovni molekul MEK a ERK [18–20]. Zde je na místě poznamenat, že mutace na obdobné pozici v molekule C-RAF má diametrálně odlišný účinek. Enzymatická aktivita kinázy C-RAF se po zavedení této mutace téměř nemění, což mimo jiné vysvětluje odlišný způsob regulace těchto dvou blízkých příbuzných molekul [17]. Naopak pokud zavedeme do melanocytů molekulu B-RAFFV600E, dochází k jejich okamžité transformaci asociované se zlepšeným přežíváním transformovaných buněk a zvýšenou rychlostí proliferace [21–25]. Další mutace v molekule B-RAF s podobnými účinky jsou známy (L597V, G464V, G469A), ale vyskytují se jen s velmi nízkou frekvencí [18].

PLX4032 – první úspěšný inhibitor zhoubného metastazujícího melanomu

V srpnu 2010 byly publikovány velmi zajímavé výsledky multicentrické klinické studie fáze I [9], ve které byly pacientům s melanomem podávány různé dávky inhibitoru PLX4032 (Plexxikon; RG7204, Roche Pharmaceuticals; vemurafenib; obr. 2, (2)). Tento inhibitor je zaměřen na molekuly B-RAFFV600E, s nižší specifitou inhibuje i ostatní členy rodiny RAF a několik dalších kináz (tab. 1), ne však samotný nezmutovaný B-RAF, což je důležité pro selektivní léčbu nádorů se somatickými mutacemi této kinázy. Oproti jiným RAF inhibitorům, např. AZ-628 (obr. 2, (3)) či GDC-0879 (obr. 2, (4)), způsobují PLX4032 i jeho analog PLX4720 (obr. 2, (5)) tvorbu vodíkové vazby mezi NH skupinou kyseliny asparagové B-RAFFV600E a dusíkem ze $-SO_2NH_2$ skupiny inhibitoru a vysunutí αC helixu

Tab. 2. Koncentrace inhibitoru PLX4032, při nichž dochází k zastavení růstu a regresi xenotransplantátů buněčné linie lidského karcinomu COLO205 [51].

Dávka PLX4032	Odpověď
6 mg/kg 1× denně	zpomalení růstu nádoru
20 mg/kg 1× denně	zastavení růstu nádoru
20 mg/kg 2× denně	regrese nádoru

molekuly B-RAF^{V600E} [10]. Preklinické studie ukázaly, že PLX4032E a PLX4720 jsou schopny inhibice mutantní kinázy v nízkých nanomolárních koncentracích a že v souladu s předpoklady vedou k potlačení signalizace v MAP kinázové dráze. V řádově vyšších koncentracích je tento inhibitor schopen blokovat proliferaci buněk s mutantní B-RAF kinázou [26,27]. Orálně podávaný PLX4720 inhibuje růst a ve vyšších dávkách způsobuje regresi xenotransplantátů lidských melanomů do imunodeficientních myší (tab. 2). Žádné z výše popsaných efektů nebyly pozorovány u buněk exprimujících pouze nemutovanou kinázu B-RAF.

Ve zmíněné studii [9] byl inhibitor podáván původně v krystalické formě, 200 mg p.o. denně. Oproti předpokladům se ukázala neúčinná, detailnější analýza výsledků ale poukázala na skutečnost, že v krevním séru byly hladiny inhibitoru jen velmi nízké a důvodem nedostatečné účinnosti nebyla jeho malá aktivita, ale nízká prostupnost inhibitoru do krevního řečiště. Nábor pacientů byl proto zastaven a byla vyvinuta nová forma inhibitoru, mikroprecipitovaný prášek podávaný opět perorálně ve formě kapsulí či tablet.

Do studie byli zahrnuti pacienti nad 18 let s pevnými nádory histologicky neodpovídající na konvenční formy terapie. ECOG skóre (Eastern Cooperative Oncology Group score) všech pacientů bylo 0 nebo 1, tzn. pacienti byli schopni nejméně lehké práce, očekávaná doba přežití u nich byla tři nebo více měsíců, byli bez zvětšujících se či nestabilních metastáz v mozku, s dobrou funkcí jater a ledvin a s normálním hematologickým obrazem. Naprostá většina kohorty pacientů, u nichž byl zkoumán vliv zvyšující se dávky léku (89 %, 49 z 55), měla diagnostikovaný metastazující melanom, tři ze zbývajících šesti pacientů měli pa-

pilární karcinom štítné žlázy s mutací B-RAF^{V600E}. Screening na tuto mutaci nebyl pro zahrnutí do studie požadován, ale mutace byla v průběhu studie identifikována u většiny zkoumaných subjektů. Pacientům byl podáván inhibitor v koncentracích 160–1 120 mg 2× denně. Dávka 160 mg 2× denně neměla žádný vliv na růst nádoru. Odpověď na podávání léku se zvyšující se dávkou rostla: při 240 mg 2× denně byl lék účinný u jednoho z 16 pacientů s B-RAF^{V600E} mutací, při 320–360 mg 2× denně u dvou ze čtyř pacientů, při 720 mg 2× denně u čtyř ze šesti pacientů. Při dávce 1 120 mg inhibitoru 2× denně byla pozitivní odpověď zaznamenána u čtyř z pěti testovaných pacientů. Průměrná doba odpovědi byla dva až > 18 měsíců. Částečná či kompletní odpověď byla zaznamenána i u tří pacientů s papilárním karcinomem štítné žlázy, kteří byli do studie také zahrnuti. Naopak žádná odpověď nebyla zaznamenána u pěti pacientů s metastazujícím melanomem, jejichž nádory neunesly mutaci B-RAF^{V600E} a kteří obdrželi ≥ 240 mg 2× denně. Při dávkách do 720 mg 2× denně nebyly u pacientů pozorovány žádné nežádoucí vedlejší efekty. Dávka 960 mg 2× denně byla pozorována jako tolerovaná u skupiny prvních šesti pacientů v části studie zkoumající vliv zvyšujících se dávek léčiva. Vyšší dávky, 1 120 mg 2× denně, způsobovaly u většiny pacientů vyrážku (stupně 3), u některých únavu (stupně 3) a artralgie (rovněž až stupně 3) [9].

Na základě výše popsaných výsledků byla dávka 960 mg 2× denně (AUC_{0-24} 1741 $\mu\text{M} \times \text{h}$ při poločas 50 hod) použita pro rozšíření studie. Do tohoto rozšíření byli pro lepší vypovídací schopnost zahrnuti jen pacienti s mutací B-RAF^{V600E}, na které je lék cílen. Tato dávka léčiva byla během 15 dnů schopna velmi výrazně snížit hladinu cyklinu D1, proteinu

Ki-67 a hladinu fosforylace ERK kinázy. Zajímavé je, že ERK v buněčném jádře byl působením inhibitoru defosforylován rychleji než cytoplazmatický ERK. Nicméně změny ve fosforylaci cytoplazmatického ERK kinázy velmi dobře korelovaly s odpovědí na léčbu, zatímco změny ve fosforylaci ERK kinázy v buněčném jádře s odpovědí na léčbu nekorelovaly vůbec [10]. U 81 % pacientů (26 z 32) byla zaznamenána odpověď na léčbu – u dvou z nich úplná, u 24 částečná. Medián přežití ještě nebylo možno v době psaní práce stanovit, neboť 16 ze 32 pacientů přežilo po více než 18 měsících (bude se pohybovat nad sedm měsíců). Během prodlouženého podávání léčiva se ukázaly poměrně silné vedlejší efekty i u použité dávky 960 mg 2× denně, tedy nejen u vyššího dávkování, jak naznačoval předchozí experiment. 41 % pacientů (13 z 32) si vyžádalo snížení dávky na 720, řidčeji až na 600 nebo 480 mg 2× denně. Nejčastějšími vedlejšími efekty druhého či třetího stupně byly opět artralgie, vyrážka, nevolnost, fotosenzitivita, únava, spinocelulární karcinomy, svědění a dysestezie. Spinocelulární karcinomy byly zaznamenány u 31 % pacientů, kterým byla podávána dávka 960 mg inhibitoru 2× denně. Medián doby, která uplynula od začátku podávání léčiva do objevení se spinocelulárních karcinomů, byl osm týdnů [9]. Tyto změny nebyly pozorovány v rámci preklinických studií na potkanech a psech, u kterých koncentrace inhibitoru dosahovaly podobných či vyšších hodnot než u lidí – AUC_{0-24} 2 600 $\mu\text{M} \times \text{h}$ (potkani) a AUC_{0-24} 820 $\mu\text{M} \times \text{h}$ (psi), přičemž podáváno jim bylo až 1 000 mg/kg/den [28].

Inhibitor PLX4032 byl předmětem již sedmi studií zahrnutých v databázi Clinicaltrials.gov. Některé z nich ještě probíhají, část již byla ukončena. Proběhly či probíhají hned čtyři studie fáze I. V první z nich (NCT00405587) byly u 75 pacientů s kolorektálním karcinomem či melanomem zkoumány vedlejší efekty a farmakodynamická aktivita v biopsiích předmětných nádorů kvantifikací markeru buněčné proliferace Ki67 a kvantifikací hladiny fosforylace kinázy ERK. Druhá ze studií fáze I (NCT01107418) se zabývá podáváním inhibitoru PLX4032 pacientům s melanomem, kteří již pro-

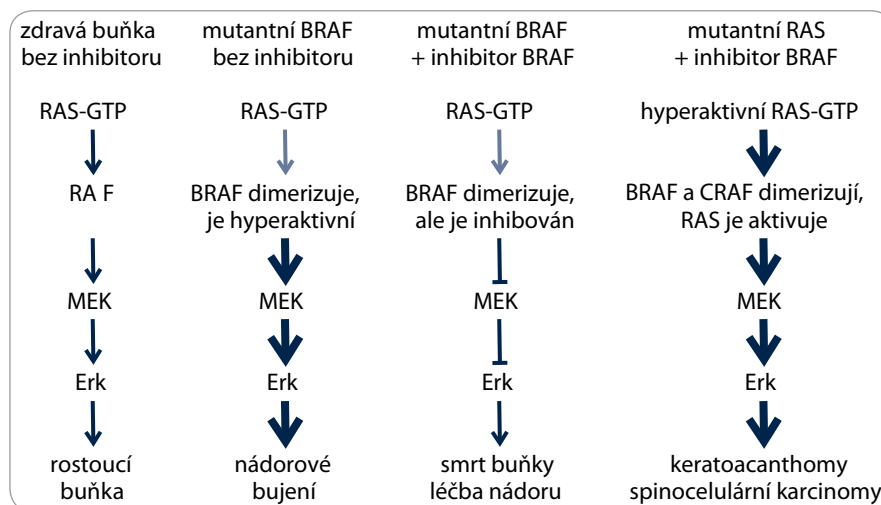
dělali předchozí léčbu klasickými metodami. Tato studie byla zahájena teprve v květnu 2010, bylo již nabráno cílových 55 pacientů. Vyhodnocována bude farmakokinetika (koncentrace inhibitoru v plazmě), incidence nežádoucích vedlejších efektů, budou provedena běžná laboratorní vyšetření na bezpečnost a tolerabilitu, sledována bude míra odpovědi a přežití. V třetí a čtvrté ze studií fáze I je zkoumána farmakokinetika a metabolismus tohoto léčiva u pacientů s metastazujícím melanomem v monoterapii (NCT01164891) a v kombinaci s jinými léčivy (NCT01001299). V první ze zmíněných studií bude léčivo označeno radioaktivním uhlíkem ^{14}C a budou zjišťovány mechanismy eliminace léčiva, samozřejmě vedlejší účinky, laboratorní parametry a ECG, míra odpovědi a velikost nádorů pomocí CT, MRI, scintigrafie kostí a délka přežití. Ve druhé ze zmíněných studií je zjišťován vliv inhibitoru PLX4032 na farmakokinetiku substrátů CYP450 v kombinaci koferin, warfarin + vitamin K, omeprazol, dextrometorfan a midazolam. Mezi výstupy budou patřit hodnoty koncentrace PLX4032 a dalších výše uvedených pěti sloučenin v krvi včetně jejich metabolitů, míra odpovědi, délka trvání odpovědi, čas do začátku odpovědi, přežití, přežití bez progresu a běžné laboratorní hodnoty. Od roku 2009 probíhá v USA a Austrálii studie fáze II (NCT00949702) podávající inhibitor PLX4032 pacientům s metastazujícím melanomem. Jde o open-label studii za účelem potvrzení efektivity léčby. Hlavními výstupy je míra odpovědi (kritéria RECIST), trvání odpovědi, přežití bez progresu, míra zlepšení fyzického stavu, přežití, vedlejší efekty, laboratorní hodnoty, farmakokinetika, kvalita života vyjádřená pomocí FACT-M a ověření metodiky zvané CoDx (Hoffmann-La Roche) detekující mutaci B-RAF^{V600E}. Běží již i studie fáze III (NCT01006980) zaměřující se na monoterapii inhibitorem PLX4032 u pacientů s metastatickým melanomem bez předchozí léčby (porovnání s monoterapií dakarbazinem). Léčba prvního pacienta v této studii byla zahájena v lednu 2010, studie samozřejmě ještě stále pokračuje. Jde bohužel o open-label studii; výstupními daty bude celkové přežití

vyhodnocované dva roky po zahájení léčby, vedlejšími výstupy pak přežití bez progresu, míra odpovědi, trvání odpovědi, zaznamenány samozřejmě budou vedlejší efekty. Bude zjišťována maximální dosažená koncentrace PLX4032 v plazmě a farmakokinetika tohoto léčiva. Podmínkou zařazení do studie je kromě jiného pozitivita na mutaci B-RAF^{V600E} – jde tedy o klasický příklad personalizované medicíny vyžadující předvýběr pacientů, u nichž je očekávána dobrá odpověď na podávané léčivo, podobně jako by v ČR bylo žádoucí specifikovat uživatelské skupiny pro podávání již schválených inhibitorů kinázy EGFR [29]. Na základě předběžných výsledků zmíněné studie fáze III FDA schválila, že PLX4032 může již být podáván v režimu „expanded access“ (viz NCT01248936), tedy že je již dostupný i pacientům, kteří se sice nequalifikují pro studii, ale mohli by z léčby benefitovat. PLX4032 je prvním inhibitorem nádorového bujení, který se Plexxiconu podařilo protlačit až do třetí fáze klinických zkoušek (ve spolupráci s Roche Pharmaceuticals). Velmi impresivní skupina dalších je ale již ve stadiu preklického testování a prvních dvou fázích klinického testování.

Kontraindikace PLX4032

I když to autoři ve své klíčové studii [9] nezmiňují, podávání inhibitoru PLX4032 je velmi problematické u pacientů nesoucích nejen mutaci B-RAF^{V600E}, ale i ak-

tivační mutaci některého z genů rodiny RAS [28,30–32]. Ač PLX4032 již prošel díky slibným výsledkům až do fáze III klinických zkoušek v léčbě maligního melanomu, vznikl opakovaně problém: přibližně u čtvrtiny pacientů se vyvinuly hyperproliferativní léze v kůži, keratoacanthomy, u některých i spinocelulární karcinomy [9]. Tvorba kožních lézí je známa i v případech podávání jiných RAF inhibitorů (sorafenib, XL281, GSK118436) [31–35]. Ve všech případech ale zmíněné patologie vymizely, když bylo podávání inhibitoru ukončeno. Inhibitor PLX4032 totiž podobně jako jiné inhibitory aktivity kinázy B-RAF efektivně potlačuje její enzymatickou činnost. V nádorech nesoucích zmíněnou onkogenní mutaci skutečně dochází k naprostému utlumení signalizace přes její signální dráhu. Pokud ale cílová buňka nese i mutaci v G proteinu RAS (k čemuž dochází velmi často), inhibitor PLX4032 na potlačení růstu nádoru nestačí, a naopak jej stimuluje. Sice potlačuje kinázovou aktivitu svého substrátu, ale vedlejším efektem je stimulace membránové lokalizace tohoto substrátu, jeho homo- či heterodimerizace s dalšími molekulami kinázy B-RAF nebo blízké příbuzné C-RAF a následná transaktivace dimérů. Důvodem jsou změny konformace substrátu po navázání inhibitoru, které jsou nezávislé na potlačení samotné kinázové aktivity. Ke vzniku nádoru tedy vedou potenciálně hned tři cesty (obr. 3). Samotný PLX4032 je schopen se vázat i na C-RAF, za podmí-

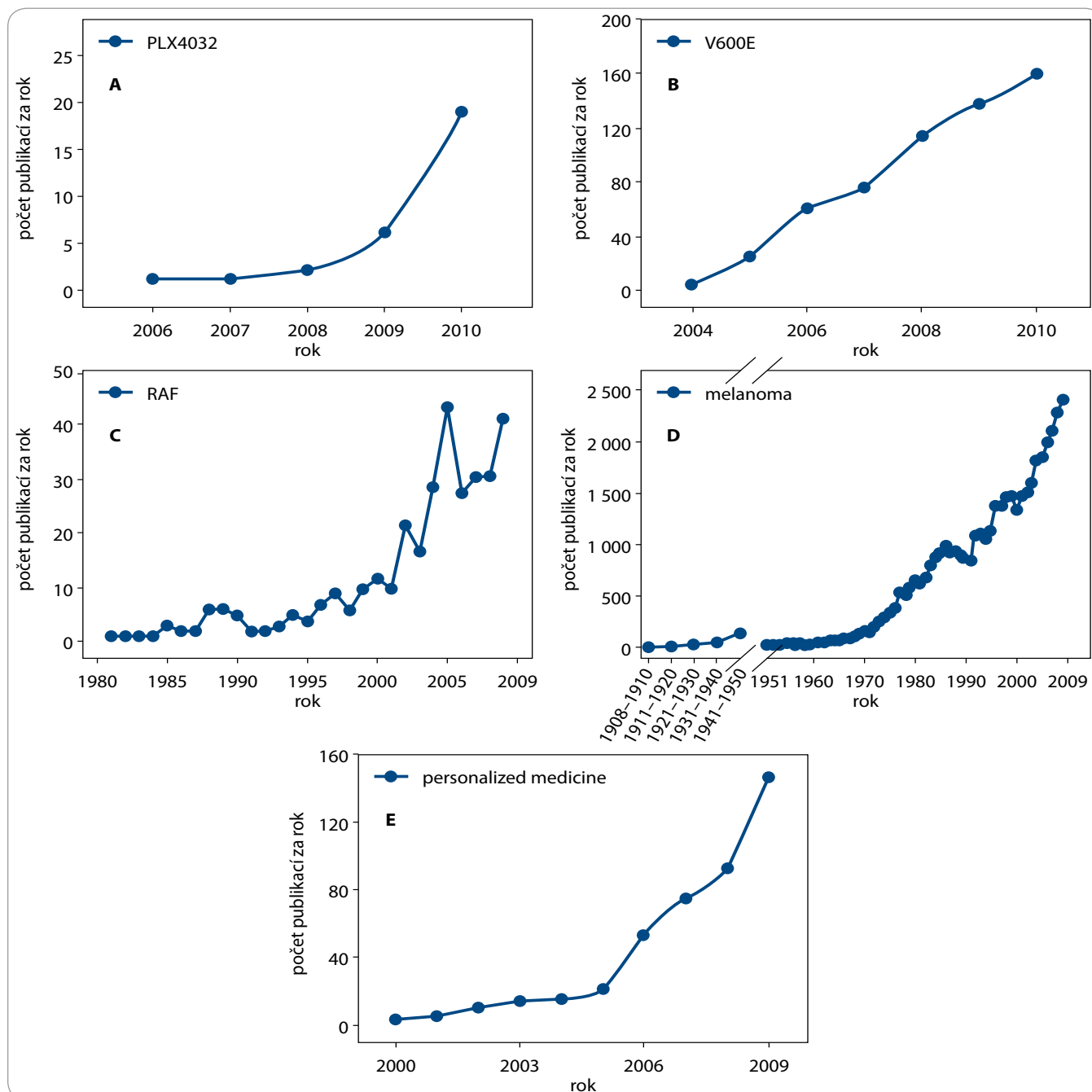


Obr. 3. Schematické znázornění vedlejších účinků inhibitoru PLX4032 v buňkách s mutacemi v genech RAS a BRAF. Podle [30,39], upraveno.

nek *in vitro* byla IC_{50} této vazby jen o dvě třetiny vyšší oproti vazbě na B-RAF^{V600E}, což naznačuje poměrně značný potenciál k paralelní inhibici molekuly C-RAF.

Ve většině buněk k tomu skutečně dochází, ale v buňkách s hyperaktivní kinázou RAS bylo experimentálně prokázáno, že při používaném dávkování není

PLX4032 signalizaci přes C-RAF v těchto buňkách schopen zabránit. Možným mechanismem, kterým by se této nežádoucí aktivitě v buňkách s hyperak-



Obr. 4. Bibliometrická analýza dokumentující rychlý vzestup zájmu o témata diskutovaná v tomto příspěvku, ať již jde o samotnou inhibici aktivity B-RAF kinázy, či obecně o personalizovanou medicínu jako takovou. Analýza byla provedena dle protokolu popsaného detailněji dříve [55]. Krátce, v databázové platformě WOS byl vyhledán počet publikací o (A) inhibitoru PLX4032, (B) mutaci B-RAFF600E, (C) RAF kinázách ve vztahu ke vzniku a progresi nádorového bujení, (D) melanomech a (E) personalizované medicíně. Použité vyhledávací fráze a celkový počet nalezených záznamů byl následující: (A) Topic=(plx4032); n = 29 záznamů; (B) Topic=(V600E); n = 586 záznamů; (C) Title=(raf) AND Title=(cancer* OR tumor* OR tumour*); n = 339 záznamů; (D) Title=(melanoma); n = 45,192 záznamů; (E) Title=(personalized medicine); n = 606 záznamů. Vyhledávání reprezentuje pouze záznamy zahrnuté v databázové platformě WOS a obsahující v názvu (C–E), popř. i v abstraktu či klíčových slovech (A–B) předmětnou frázi. Vyhledávání bylo provedeno 9. ledna 2011.

tivním proteinem RAS dalo zamezit, je paralelní inhibice kinázy C-RAF pomocí PKA a/nebo cAMP. Pokud by bylo možno roli PKA nebo samotného cAMP v cílových buňkách posílit, kombinovanou terapií by bylo možné dosáhnout vymizení nežádoucích efektů pozorovaných při monoterapii inhibitorem PLX4032 u pacientů s nádory nesoucími mutace v genech pro B-RAF i RAS protein [36].

V pozorovaných patologiích indukovaných podáváním PLX4032 mutantní hyperaktivní RAS způsobuje aktivaci RAF kináz, jejich vazbu na membránu a dimerizaci, a tím stimuluje buňky k růstu. Protože PLX4032 stimuluje vznik těchto dimérů, nechtěně podporuje také vznik benigních i maligních nádorů [30,37]. Mutace RAS kinázy se nevyskytují jen v benigních keratoacanthomech, ale často také způsobují nádory plic, které jsou ve svých raných stádiích (odpovídajících délce trvání dosud provedených studií PLX4032) mnohem obtížněji detekovatelné a zároveň mnohem nebezpečnější.

Vznik rezistence na PLX4032 byl recentně popsán i prostřednictvím mechanismu zahrnujícího receptorovou tyrozinovou kinázu PDGFRβ. Zvýšená exprese této kinázy vede ke vzniku rezistence na PLX4032 nezávisle na kináze MEK a při absenci rezistence způsobujících mutací v molekule B-RAF. Tato nová data byla ale získána sekvencováním vzorků z pouhých 12 pacientů, z nichž pět získalo rezistenci právě prostřednictvím overexpresy PDGFRβ [38]. Podobně byla na jiné kohortě pacientů vystavených PLX4032 zjištěna zvýšená exprese inzulínového receptoru IGF-1R a s ní související zvýšená fosforylace Akt kinázy při absenci mutací v molekulách B-RAF, N-RAS a PTEN [39]. Pro posouzení klinické relevance vztahu exprese a aktivity receptorových kináz PDGFRβ a IGF-1R k podávání inhibitoru PLX4032 bude zapotřebí rozsáhlejších kohort pacientů umožňujících jednoznačnější závěry s dopady na klinickou praxi.

Je možné, že RAF inhibitory využívané v klinickém a preklinickém výzkumu způsobují i jiné změny buněčné signalizace. Inhibitor PLX4032 má schopnost modulovat aktivitu poměrně široké plejády molekul s IC_{50} v podobném roz-

mezí jako pro B-RAF^{V600E}. Patří mezi ně kinázy SRMS, ACK1, C-RAF, MAP4K5 (KHS1) a FGR (tab. 2). MAPK dráha je nadto regulována i jinými enzymy a adaptorovými proteiny, jmenovitě fosfatázami [40–42] či adaptorovými proteiny, jakými je 14-3-3 [43].

Jedním z novátorských přístupů je recentní studie autorů ze známého Institutu Broadových [44], kdy autoři exprimovali 600 kináz a kinázám příbuzných otevřených čtecích rámců a testovali jejich vliv na rezistenci buněk nesoucích mutaci B-RAF^{V600E} k podávanému RAF inhibitoru. Zjistili, že pomocí genu MAP3K8 kódujícího proteinový produkt COT/Tpl2 jsou schopni tuto rezistenci ovlivnit. Protein COT aktivuje kinázu ERK prostřednictvím mechanismu závislého na kináze MEK, ale nezávislého na signalizaci přes RAF. Aby toho nebylo málo, exprese proteinu COT je asociována s *de novo* rezistencí jak buněčných linií s B-RAF^{V600E}, tak i melanomů z pacientů po relapsu onemocnění po léčbě inhibitory kináz MEK nebo RAF [44]. Kombinovaná terapie inhibitory proteinů COT a RAF je tak do budoucna jednou z možností, jak dále prodloužit přežívání pacientů se zhoubným melanomem.

Závěr

Personalizovaná medicína se stává pro vývoj nových protinádorových léčiv v posledních letech typickou (obr. 4). Pouze molekulárně-biologická charakterizace maligních onemocnění totiž často umožňuje rozlišit histologicky identické malignity vzniklé odlišnými patogenetickými procesy. Do personalizované terapie melanomu v současnosti neřadíme pouze inhibici kinázy B-RAF diskutovanou v tomto článku, ale i inhibitory kinázy KIT. Imatinib (obr. 2, (6)) je totiž schopen způsobit regresi 33 % melanomů nesoucích mutace v kináze KIT [45]. Je ale nutno podotknout, že oproti BRAF mutacím jsou mutace v kináze KIT v melanomech poměrně vzácné.

Výše popsané výsledky s inhibitorem PLX4032 jsou výrazně slibnější než předchozí testy s jinými RAF inhibitory. Např. sorafenib (Nexavar, Bayer; obr. 2, (7)), inhibitor kinázy B-RAF (jak nemutované, tak té se substitucí B-RAF^{V600E})

a zároveň inhibitor příbuzné kinázy C-RAF, jednak postrádá selektivitu pro B-RAF^{V600E} mutaci a jednak v klinických zkouškách jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapeutiky nevedl k průkaznému zlepšení oproti stávajícím druhům terapie [46–49]. Důvody nejsou příliš zřejmé, patrně jde o vedlejší účinky inhibice nemutované kinázy B-RAF a C-RAF znemožňující zvýšení koncentrace sorafenibu na hladinu dostatečnou k potlačení růstu nádoru.

Do budoucna bude nutno vyřešit problém vzniku rezistence na PLX4032, který Flaherty et al [9] zaznamenali v řádech měsíců po zahájení podávání inhibitoru u pacientů, kteří k němu byli zpočátku senzitivní. Tento problém je nutno vzít v potaz především v perspektivě budoucího prodloužení doby přežívání pacientů s melanomem. Velmi recentně, 25. března 2011, schválil americký FDA klinické použití protilátky ipilimumab (Bristol-Myers Squibb) cílené proti inhibiční molekule CTLA-4 v terapii melanomu [50]. Tato terapie ovlivňuje imunitní systém mimo jiné i u pacientů rezistentních k B-RAF inhibitorům, a dává tak do budoucna velkou naději pro další prodloužení přežití pacientů s maligním melanomem.

Inhibitor PLX4032 nepůsobí na nádory nesoucí nemutovaný B-RAF [26,51]. V současné době představuje nejefektivnější metodu léčby melanomu u pacientů s aktivací mutací B-RAF^{V600E} (viz výše), popř. i u pacientů s obdobnou mutací B-RAF^{V600K} [52]. Samotná mutace B-RAF^{V600E} způsobuje pouze vznik benigních névů [53], do budoucna bude nejen proto zcela jistě žádoucí zaměřit se na vývoj kombinované terapie zahrnující více signálních drah typických pro vznik zhoubného melanomu, případně kombinovat inhibitor PLX4032 s imunoterapií či chemoterapií.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10. International Agency for Research on Cancer. France: Lyon 2010. [aktualizováno 9. ledna 2011; citováno 9. ledna 2011]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Brychtová S, Fiurášková M, Sedláková E et al. Molekulární změny ovlivňující progresi maligního melanomu. Klin Onkol 2005; 18(4): 145–148.
3. Pavey S, Johansson P, Packer L et al. Microarray expression profiling in melanoma reveals a BRAF mutation signature. Oncogene 2004; 23(23): 4060–4067.

4. Solomon DA, Kim JS, Cronin JC et al. Mutational inactivation of PTPRD in glioblastoma multiforme and malignant melanoma. *Cancer Res* 2008; 68(24): 10300–10306.
5. Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM et al. Germ-line p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994; 8(1): 15–21.
6. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2135–2147.
7. Guldberg P, Thor Straten P, Birk A et al. Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma. *Cancer Res* 1997; 57(17): 3660–3663.
8. Stretch JR, Gatter KC, Ralfkiaer E et al. Expression of mutant p53 in melanoma. *Cancer Res* 1991; 51(21): 5976–5979.
9. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(9): 809–819.
10. Bollag G, Hirth P, Tsai J et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 2010; 467(7315): 596–599.
11. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 11. vydání [aktualizováno 1. srpna 2010; citováno 4. října 2010]. Dostupné z: http://www.links.cz/odbornici/info_praxe/standardy.php?t=1.
12. Michálek J, Matějková E, Smejkalová J et al. Využití tumor infiltrujících lymfocytů u pacientů s metastazujícím melanomem. *Klin Onkol* 2007; 20(4): 298–301.
13. Poprach A, Michalová E, Pavlík T et al. Současný stav testování chemorezistence nádorů ex vivo v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. *Klin Onkol* 2008; 21(3): 116–121.
14. Keiholz U, Goey SH, Punt CJ et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2578–2588.
15. Balch CA, Atkins MB, Sober AJ. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA et al (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2005.
16. Uldrijan S, Nenutil R, Fait V et al. Melanomové fragmenty a jejich krátkodobá kultivace jako nástroj pro sledování odezvy na cytotoxické látky s rozdílným mechanismem účinku. *Klin Onkol* 2001; 14(1): 25–30.
17. Emuss V, Garnett M, Mason C et al. Mutations of C-RAF are rare in human cancer because C-RAF has a low basal kinase activity compared with B-RAF. *Cancer Res* 2005; 65(21): 9719–9726.
18. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954.
19. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6(4): 313–319.
20. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; 116(6): 855–867.
21. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003; 63(23): 8132–8137.
22. Hingorani SR, Jacobetz MA, Roberson GP et al. Suppression of BRAF^{V599E} in human melanoma abrogates transformation. *Cancer Res* 2003; 63(17): 5198–5202.
23. Wellbrock C, Ogilvie L, Hedley D et al. ^{V599E}B-RAF is an oncogene in melanocytes. *Cancer Res* 2004; 64(7): 2338–2342.
24. Sumimoto H, Miyagishi M, Miyoshi H et al. Inhibition of growth and invasive ability of melanoma by inactivation of mutated BRAF with lentivirus-mediated RNA interference. *Oncogene* 2004; 23(36): 6031–6039.
25. Karasarides M, Chloeches A, Hayward R et al. B-RAF is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene* 2004; 23(37): 6292–6298.
26. Tsai J, Lee JT, Wang W et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent anti-melanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(8): 3041–3046.
27. Søndergaard JN, Nazarian R, Wang Q et al. Differential sensitivity of melanoma cell lines with BRAF^{V600E} mutation to the specific Raf inhibitor PLX4032. *J Transl Med* 2010; 8: 39.
28. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010; 464(7287): 431–435.
29. Heneberg P. Zpřesněme indikaci podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 87–93.
30. Cichowski K, Jänne PA. Drug discovery: Inhibitors that activate. *Nature* 2010; 464(7287): 358–359.
31. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010; 140(2): 209–221.
32. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G et al. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010; 464(7287): 427–430.
33. Kong HH, Cowen EW, Azad NS et al. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1): 171–172.
34. Schwartz GK, Robertson S, Shen A et al. A phase I study of XL281, a selective oral RAF kinase inhibitor, in patients (Pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15. Abstract 3513.
35. Kefford R, Arkenau H, Brown MP et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28. Abstract 8503.
36. Dumaz N, Hayward R, Martin J et al. In melanoma, RAS mutations are accompanied by switching signaling from BRAF to CRAF and disrupted cyclic AMP signaling. *Cancer Res* 2006; 66(19): 9483–9491.
37. Nazarian R, Shi H, Wang Q et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010; 468(7326): 973–977.
38. Villanueva J, Vultur A, Lee JT et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell* 2010; 18(6): 683–695.
39. Heneberg P. Inhibitory, které aktivují. *Vesmír* 2010; 89: 356.
40. Nunes-Xavier C, Romá-Mateo C, Ríos P et al. Dual-specificity MAP kinase phosphatases as targets of cancer treatment. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11(1): 109–132.
41. Jaikhani N, Chaudhri VK, Rao KV. Regulatory cascades of protein phosphatases: implications for cancer treatment. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11(1): 64–77.
42. Heneberg P. Use of protein tyrosine phosphatase inhibitors as promising targeted therapeutic drugs. *Curr Med Chem* 2009; 16(6): 706–733.
43. Kolch W. Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(11): 827–837.
44. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* 2010; 468(7326): 968–972.
45. Carvajal RD, Chapman PB, Wolchok JD et al. A phase II study of imatinib mesylate (IM) for patients with advanced melanoma harboring somatic alterations of KIT. *J Clin Oncol* 2009; 27. Abstract 9001.
46. Wilhelm SM, Carter C, Tang L et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64(19): 7099–7109.
47. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT et al. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006; 95(5): 581–586.
48. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2178–2185.
49. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2823–2830.
50. Ledford H. Melanoma drug wins US approval. *Nature* 2011; 471(7340): 561.
51. Yang H, Higgins B, Kolinsky K et al. RG7204 (PLX4032), a selective BRAF^{V600E} inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models. *Cancer Res* 2010; 70(13): 5518–5527.
52. Rubinstein JC, Sznol M, Pavlick AC et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *J Transl Med* 2010; 8: 67.
53. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS et al. BRAF^{E600}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005; 436(7051): 720–724.
54. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, verze 7.0. Masarykova univerzita, Brno 2007. [aktualizováno 14. ledna 2011; citováno 14. ledna 2011]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
55. Heneberg P. Supposed steep increase in publications on cruciate ligament and other topics. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2011; 21(6): 401–405.

Paliativní onkologická péče v systému poskytování zdravotní péče v Královéhradeckém kraji: vlastní zkušenosti

Palliative Cancer Care within the Hradec Králové Region Health Care System: Own Experience

Slováček L.^{1,2}, Priester P.¹, Kopecký J.¹, Slováčková B.³, Švecová D.¹, 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

³ Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Souhrn

Paliativní onkologická péče je aktivní léčebnou a ošetrovatelskou intervencí u nemocných s ukončenou onkologickou léčbou v důsledku léčebně neovlivnitelné progresy onkologického onemocnění. Hlavním cílem paliativní onkologické péče je zajistit co nejlepší možnou úroveň kvality života onkologicky nemocného pacienta a jeho rodinných příslušníků. Paliativní onkologická péče je poskytována ve dvou základních formách, obecné a specializované. Autoři se v článku zabývají paliativní onkologickou péčí a její implementací do klinické praxe s odkazem na vlastní zkušenosti s poskytováním tohoto typu péče.

Klíčová slova

paliativní onkologická péče – onkologický pacient – ukončení onkologické léčby – region

Summary

Palliative cancer care is an active treatment and nursing intervention in patients in whom cancer therapy has been withdrawn due to untreatable progression of the cancer disease. The main aim of palliative cancer care is to ensure the best possible quality of life of a cancer patient and the patient's family members. Palliative cancer care is provided in two basic forms, general and specialized. In the present paper, the authors discuss palliative cancer care and its implementation into clinical practice with reference to their own experience in providing this care.

Key words

palliative cancer care – oncological patient – end-cancer therapy – region

Podpořeno Výzkumným projektem MZd ČR No. 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

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové 5

e-mail: ladislav.slovacek@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 12. 2010

Přijato/Accepted: 3. 1. 2011

Úvod

Česká republika patří mezi onkologicky nejzatíženější státy v evropském i celosvětovém měřítku [1]. Hrubá incidence zhoubných nádorů dosáhla v roce 2007 hodnoty 736/100 000 mužů a 648/100 000 žen. Roční hrubá mortalita přesáhla 263 úmrtí/100 000 obyvatel, každoročně umírá z příčiny zhoubného nádoru více než 27 000 osob [1]. Celková incidence nádorových onemocnění setrvale roste [1]. Tato data jednoznačně poukazují na potřebu reálně dostupné a kvalitní následné péče o nemocné v okamžiku, kdy jsou možnosti jejich onkologické léčby vyčerpány v důsledku léčebně neodvratitelné progresy maligního tumoru. Hovoříme o tzv. paliativní onkologické péči, kterou lze v systému zdravotní péče poskytovat na různých úrovních [2]. Jednou z nejčastějších forem paliativní onkologické péče je hospicová péče, a to jak domácí, tak i lůžková. V současné době se v rámci poskytování paliativní onkologické péče dostává více do popředí ambulantní péče ve spolupráci s praktickými lékaři jakožto lékaři prvního kontaktu a agenturami domácí zdravotní péče či mobilními hospici. Tento způsob péče, který je reálně dostupný, umožňuje pacientům s ukončenou onkologickou léčbou i přes závažnost jejich celkového stavu setrvat až do posledních chvil v domácím prostředí a mezi jejich blízkými [2].

Paliativní onkologická péče

Paliativní onkologickou péči (POP) v rámci Komplexního onkologického

centra FN v Hradci Králové považujeme jako aktivní léčebnou a ošetrovatelskou intervenci u nemocných s ukončenou onkologickou léčbou v důsledku léčebně neovlivnitelné progresy onkologického onemocnění [2]. Hlavním cílem POP je zajištění co nejlepší možné úrovně kvality života onkologicky nemocného pacienta a jeho rodinných příslušníků [2–4]. POP respektuje individualitu lidské osobnosti v souladu se základním koncepčním modelem kvality života jednotlivce, který je tvořen čtyřmi základními dimenzemi kvality života – zdravotní, psychologické, spirituální a sociální aspekty (obr. 1) [5–7].

V zahraniční literatuře se lze setkat s termínem „časná paliativní péče“ u pacientů s probíhající nekurativní protinádorovou léčbou [8]. V rámci našeho KOC je tato „časná paliativní péče“ chápána jako podpůrná onkologická léčba, která je indikována u pacientů s probíhající jak kurativní, tak nekurativní protinádorovou léčbou a je realizována cestou „běžné“ onkologické ambulance. POP, kterou zajišťujeme, je poskytována především pacientům s ukončenou onkologickou léčbou [5–7]. POP poskytujeme i pacientům, kteří s ohledem na svůj věk, celkový výkonnostní stav a přidružená závažná somatická onemocnění nejsou k protinádorové léčbě indikováni.

POP je poskytována ve dvou základních formách, obecná a specializovaná [9–11]. **Obecná POP** zahrnuje léčbu symptomů souvisejících s progresí onkologického onemocnění a jeho předchozí protinádorovou léčbou. Obecná POP zaujímá cca 80 % veškeré POP a je poskytována všemi lékaři a nelékařským personálem bez ohledu na jejich specializaci. **Specializovaná POP** zahrnuje zejména algeziologickou, nutriční, psychologickou či psychiatrickou a sociální intervenci včetně možnosti provedení invazivních výkonů (např. odlehčovací punkce maligních výpotků – ascites, fluidothorax). Specializovaná POP zaujímá cca 20 % veškeré POP a je poskytována specialistou, tj. klinickým onkologem nebo lékařem se specializací v oboru Paliativní medicína a léčba bolesti [2,7].

Formy paliativní onkologické péče

Obecná POP je poskytována na všech úrovních v systému poskytování zdravotní péče. Významnou roli v poskytování obecné POP mají praktičtí lékaři jakožto lékaři prvního kontaktu. Následující zdravotnická zařízení disponující lůžkovou kapacitou, zejména se jedná o interní a chirurgická oddělení. Nepostradatelnou roli v poskytování obecné POP v systému zdravotní péče mají zdravotnická zařízení disponující lůžky následné péče, tj. léčebny pro dlouhodobě nemocné [9–12].

Specializovaná POP je poskytována prostřednictvím domácích mobilních hospiců, lůžkových hospiců a jejich denních stacionářů, oddělení paliativní péče zřizovaných v rámci nemocnic či léčeben pro dlouhodobě nemocné, ambulantí paliativní onkologické péče zřizovaných v rámci komplexních onkologických center či regionálních onkologických pracovišť [9–12].

Ambulance paliativní onkologické péče

Jednou z forem specializované paliativní onkologické péče je **ambulance paliativní onkologické péče (APOP)**, která může být zřízena na úrovni komplexního onkologického centra (KOC) nebo na úrovni regionálního onkologického zařízení [2,7,12]. V rámci KOC FN v Hradci Králové byla uvedena do provozu APOP k 1. 1. 2008 v rámci vnitřního grantu. Hlavní náplní této ambulance je organizace, resp. koordinace POP na úrovni královéhradeckého KOC, celého kraje či jednotlivých regionů [2,7,12]. APOP při KOC FN v Hradci Králové zajišťuje komplexní POP. Obecná POP zahrnuje léčbu symptomů souvisejících s progresí onkologického onemocnění a jeho předchozí protinádorovou léčbou. Mezi hlavní symptomy patří dyspeptické obtíže – nevolnost, zvracení, průjem, zácpa, nádorová bolest, psychické obtíže – úzkost, deprese, poruchy spánku, psychomotorický neklid, delirantní stavy, nádorová anorexie a kachexie, dušnost. Specializovaná POP zahrnuje algeziologickou, nutriční, psychologickou či psychiatrickou a sociální intervenci včetně možnosti provedení invazivních výkonů (především punkce maligních výpotků)



Obr. 1. Základní koncepční model kvality života jednotlivce [5,6].

a dále pak konziliární, edukační a poradenská činnost, a to nejen v rámci královéhradeckého KOC či regionálních onkologických pracovišť, ale i v rámci fakultní nemocnice či regionálních nemocničních zařízení [2,7,12].

Personálně je APOP při KOC FN v Hradci Králové obsazena následovně [7,12]:

1. **stálý stav:** klinický onkolog nebo lékař se specializací pro obor Paliativní medicína a léčba bolesti, zdravotní sestra edukovaná v problematice POP, sociální pracovník.
2. **konziliáři:** onkopsycholog, psychiatr, rehabilitační sestra, rehabilitační lékař, protetik, nutriční terapeut, lékař-nutricionista, nemocniční kaplan.

Zásadní podmínkou pro existenci a fungování APOP při KOC FN v Hradci Králové je plně funkční spolupráce s praktickými lékaři a regionálními APOP, s agenturami domácí zdravotní péče či mobilními hospici, regionálními nemocničními zařízeními, hospicovými zařízeními a zařízeními následné péče (obr. 2) [2,7,12].

Do programu POP zajišťovaného APOP při KOC FN v Hradci Králové jsou zařazeni především nemocní s ukončenou onkologickou léčbou v důsledku progresu onkologického onemocnění a vyčerpaným možnostem onkologické

léčby [2,7,12]. POP poskytujeme i pacientům, kteří s ohledem na svůj věk, celkový výkonnostní stav a přidružená závažná somatická onemocnění nejsou k protinádorové léčbě indikováni. Ukončení onkologické léčby má své etické i právní aspekty, tj. v rámci královéhradeckého KOC je prováděno v rámci onkologických indikačních seminářů či mezioborových seminářů se zastoupením ošetřujícího onkologa [13]. Do zdravotnické dokumentace daného pacienta (ambulantní zdravotnická dokumentace či chorobopis u hospitalizovaného pacienta), u kterého byla ukončena onkologická léčba, uvádíme:

1. Možnosti kurativní i paliativní onkologické léčby jsou vyčerpány z důvodu léčebně neovlivnitelné progresu onkologického onemocnění.
2. U pacienta s ukončenou onkologickou léčbou je indikována POP s cílem zachovat co nejlepší možnou úroveň jeho kvality života a jeho rodinných příslušníků. Pacienta na základě jeho souhlasu zařazujeme do programu paliativní onkologické péče cestou APOP KOC FN v Hradci Králové nebo regionální APOP.
3. Pacient i jeho rodina byli plně informováni o ukončení onkologické léčby a sděleným informacím plně porozuměli [13].

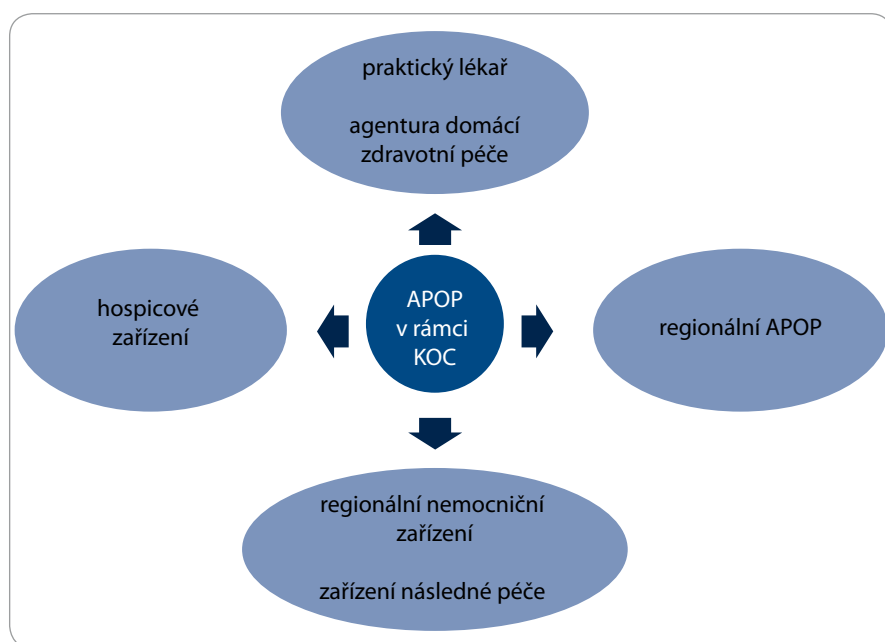
Plán paliativní onkologické péče

U každého pacienta zařazeného do programu POP je vstupně stanoven plán paliativní onkologické péče (PPOP) [2,7,12,13]. Tento plán je vytvořen v souladu se čtyřmi hlavními zásadami:

1. Respektovat přání pacienta a jeho rodiny.
2. Zajistit odpovídající spolupráci s registrujícím praktickým lékařem, agenturami domácí zdravotní péče, hospicovými a regionálními nemocničními zařízeními.
3. Řešit mimořádné situace obvykle související s náhlým zhoršením celkového stavu pacienta v mimopracovní době.
4. Zajistit účinnou respitní péči (krátkodobý pobyt pacienta v hospicovém zařízení či v zařízení následné péče) obzvláště u nemocných, kde významnou úlohu v každodenní 24hodinové ošetrovatelské péči v domácím prostředí hraje rodina. Díky možnosti respitního pobytu pro pacienta je vytvářen prostor k potřebné fyzické i psychické rekonvalescenci rodinných příslušníků, kteří pečovali a dále budou pečovat o pacienta v domácím prostředí [2,7,12,13].

PPOP vychází z 5 základních šetření [2,7,12,13]:

1. **Fyzické šetření** zaměřené především na obtíže limitující pacienta v běžné denní činnosti a jejich dosavadní léčbu. Zvláštní důraz v rámci fyzického šetření je kladen na přítomnost bolesti, její etiologii, charakter, lokalizaci, intenzitu a samozřejmě její dosavadní léčbu včetně dopadu na celkovou kvalitu života pacienta.
2. **Základní nutriční screening** zahrnující nutriční anamnézu (chuť k jídlu, možnosti příjmu stravy a tekutin, polykací obtíže, váhový úbytek za poslední 1 měsíc a posledních 6 měsíců), základní antropometrická měření (tělesná hmotnost, výška, body mass index) a Karnofskyho výkonnostní stav (Performance Status). Cílem nutričního screeningu je zhodnotit projev nádorové anorexie a kachexie.
3. **Psychologické, případně psychiatrické šetření** hodnotící pacientův postoj a chápání nemoci s infaustní



Obr. 2. APOP v systému poskytování zdravotní péče na regionální úrovni [2,7,12].

prognózou, dále pak projevy úzkosti, deprese, psychomotorický neklid, suicidální myšlenky, delirantní stavy, poruchy spánku).

4. **Spirituální šetření** zaměřené především na náboženské a duchovní rituály.
5. **Sociální šetření** hodnotící vztahy v rodině pacienta, komunikaci mezi pacientem a rodinnými příslušníky, finanční a životní podmínky pacienta a jeho rodiny, dostupnost domácího vybavení pro případnou ošetrovatelskou péči.

Fyzické šetření, základní nutriční screening a pohovor s pacientem zaměřený na psychologicko-psychiatrické šetření a spirituální šetření provádí lékař – klinický onkolog nebo lékař se specializací pro obor Paliativní medicína a léčba bolesti. Sociální šetření provádí sociální pracovník. Hlavní náplní sociálního šetření je kontaktování a informování příslušného praktického lékaře o zahájení paliativní onkologické péče u daného pacienta, dále zhodnocení sociální situace v rodině pacienta a zajištění zdravotně-sociálních služeb (dávky státní sociální podpory, požadavek na domácí zdravotní péči apod.) [2,7,12,13].

Kategorizace nemocných s ukončenou onkologickou léčbou

Se znalostí typu a rozsahu onkologického onemocnění, předchozí aplikované protinádorové léčby, věku pacienta a jeho výkonnostního stavu (Karnofskyho Performance Status), typu, počtu, závažnosti a stavu kompenzace přidružených somatických onemocnění, projevů progredující nádorové kachexie, přítomnosti ireverzibilních změn jaterních, renálních, kardiálních a respiračních funkcí, ireverzibilních změn vnitřního prostředí a ireverzibilních neurologických a psychiatrických symptomů provádíme rozdělení těchto nemocných do třech základních kategorií [2,7,12,13]:

1. **Nemocní v pokročilém, ale relativně kompenzovaném stadiu** onkologického onemocnění s dobou přežití 3–6 měsíců.

2. **Nemocní v preterminálním stadiu** onkologického onemocnění s dobou přežití 1–2 měsíce.

3. **Nemocní v terminálním stadiu** onkologického onemocnění s dobou přežití řádově hodiny – dny – až 3 týdny.

U nemocných v pokročilém, ale relativně kompenzovaném stadiu a u nemocných v preterminálním stadiu onkologického onemocnění je cílem POP dosáhnout co nejlepší možné úrovně kvality života jak nemocného, tak i jeho rodiny. Rozsah léčby somatických komorbidit a případná indikace k zahájení resuscitace s následnou intenzivní péčí u těchto dvou kategorií pacientů vychází z objektivních parametrů, kterými jsou především typ a rozsah onkologického onemocnění (lokální progresse či metastatické postižení), věk pacienta a jeho aktuální výkonnostní stav (Karnofskyho Performance Status), typ, počet, závažnost a stav kompenzace přidružených somatických onemocnění, projevy progredující nádorové kachexie, přítomnost ireverzibilních změn jaterních, renálních, kardiálních a respiračních funkcí, ireverzibilních změn vnitřního prostředí a ireverzibilních neurologických a psychiatrických symptomů [2,7,12,13].

U nemocných v terminálním stadiu onkologického onemocnění je cílem POP zajistit důstojné umírání, tj. minimalizovat dyskomfort a neprodlovat proces umírání (dystanazie). U těchto pacientů není s ohledem na infaustní prognózu indikována primární a sekundární prevence interních onemocnění a stejně tak není indikována intenzivní a resuscitační péče. Nemocní v terminálním stadiu onkologického onemocnění jsou rozdělováni do 3 subkategorií s ohledem na rozsah POP:

1. **nemocní při vědomí, s pocitem hladu a žízně,**
2. **nemocní při vědomí, bez pocitu hladu a žízně;**
3. **nemocní v agonii** (s poruchou vědomí). POP u nemocných v terminálním stadiu onkologického onemocnění zahrnuje léčbu symptomů, zejména pak nádorové bolesti a ošetrovatelskou péči ve spolupráci s agenturami domácí zdravotní péče či mobilními hospici. Domácí zdravotní péče je obvykle zaměřena na

kontrolu příjmu stravy a tekutin, kontrolu nastavení analgetické terapie potentním opioidem, kontrolu, prevenci a léčbu dekubitů, základní rehabilitaci (polohování nemocného, dechová gymnastika), péči o vyprazdňování, péči o permanentní močový katetr, perkutánní transhepatální dren, o derivační stomii, péči o centrální žilní katetry, implantabilní podkožní žilní port či periferní zaváděný centrální žilní katetr (tzv. PICC), péči o dutinu ústní a dýchací cesty (tab. 1) [2,7,12,13].

Úskalí péče o nemocné s ukončenou onkologickou léčbou zařazených do programu POP

Poskytování POP nemocným s ukončenou onkologickou léčbou má i svá úskalí, která lze shrnout do několika bodů [2,7,12–16]:

1. Nedostatečná mezioborová spolupráce pramenící zejména z neznalosti poskytování paliativní onkologické péče. Mnohdy se lze setkat s faktem, že lékaři neonkologové či nepaliativisté vnímají „paliativního onkologického“ pacienta bez ohledu na typ a rozsah tumoru a jeho věk a výkonnostní stav jako umírajícího pacienta, kterému „není co nabídnout“.
2. Nedostatečná edukace a výchova pacientů a rodinných příslušníků ze strany lékařů bez ohledu na jejich specializaci a zdravotnického personálu v problematice zvládání obtížných životních situací spojených se ztrátou blízké osoby. Důstojně umírat ve vyspělé společnosti by mělo být větší samozřejmostí než legalizovat eutanazii.
3. Nedostatečná edukace pacientů a rodinných příslušníků ze strany lékařů bez ohledu na jejich specializaci v problematice hospicové domácí či lůžkové péče. Pacienti a rodinní příslušníci negativně hodnotí umístění pacienta do lůžkového hospicu, a to z toho důvodu, že hospic je pacienty a rodinnými příslušníky stále vnímán jako místo beznaděje, sociální izolovanosti, umírání a smrti.
4. Nedostatečná spolupráce s praktickými lékaři zejména v poskytování

Tab. 1. POP u nemocných v terminálním stadiu onkologického onemocnění [2,7,12,13].

Stadium onemocnění	Hydratace a nutrice	Symptomatická léčba	Ošetrovatelská péče
při vědomí, s pocitem hladu a žízně	perorální příjem potravy a tekutin dle přání pacienta není-li pacient schopen perorálního příjmu stravy a tekutin, je indikována parenterální hydratace do 1 000 ml tekutin denně (krystaloidy) bez jakékoliv suplementace minerálů, vitaminů a stopových prvků	• nevolnost (antiemetika, prokinetika) • bolest (potentní opioidy) • nespavost (hypnotika) • psychomotorický neklid (psychofarmaka)	• kontrola příjmu stravy a tekutin • kontrola nastavení analgetické terapie • kontrola a prevence dekubitů • polohování nemocného • péče o vyprazdňování • péče o permanentní močový katetr, perkutánní transhepatální dren, derivační stomii, periferní či centrální žilní kater • péče o dutinu ústní a dýchací cesty
při vědomí, bez pocitu hladu a žízně	parenterální hydratace do 1 000 ml tekutin denně (krystaloidy) bez jakékoliv suplementace minerálů, vitaminů a stopových prvků	• nevolnost (antiemetika, prokinetika) • bolest (potentní opioidy) • nespavost (hypnotika) • psychomotorický neklid (psychofarmaka)	• kontrola příjmu stravy a tekutin • kontrola nastavení analgetické terapie • kontrola a prevence dekubitů • polohování nemocného • péče o vyprazdňování • péče o permanentní močový katetr, perkutánní transhepatální dren, derivační stomii, periferní či centrální žilní kater • péče o dutinu ústní a dýchací cesty
agonie	výtěry dutiny ústní s cílem zvlhčit bukalní sliznici	• bolest (potentní opioidy) • psychomotorický neklid (psychofarmaka)	• kontrola příjmu stravy a tekutin • kontrola nastavení analgetické terapie • kontrola a prevence dekubitů • polohování nemocného • péče o vyprazdňování • péče o permanentní močový katetr, perkutánní transhepatální dren, derivační stomii, periferní či centrální žilní kater • péče o dutinu ústní a dýchací cesty

obecné paliativní péče, zajištění domácí zdravotní péče a preskripci zdravotnických pomůcek [7,17].

5. Nedostatečný monitoring léčby bolesti a celkové kvality života nemocných zařazených do programu POP.

Závěr

POP je nezbytnou součástí komplexní onkologické léčby, která zajišťuje kon-

tinuální péči o nemocné s ukončenou onkologickou léčbou a nemocné, kteří s ohledem na svůj věk, celkový výkonostní stav a přidružená závažná somatická onemocnění nejsou k protinádorové léčbě indikováni. V podmínkách královéhradeckého KOC tuto péči zajišťuje APOP, která spolupracuje s ambulantními příslušných oborů podle obtíží nemocného, které souvisí s rozvojem

nemoci, komplikací léčby atd. Činnost APOP je podpořena lůžkovým zázemím, a to v rámci koncepce spolupráce s lůžkovým fondem specializovaných oddělení [14,15].

APOP je důležitou součástí systému poskytování zdravotní péče v rámci královéhradeckého KOC a regionálních onkologických pracovišť. Svou činností vytváří systém zdravotní péče, který

propojuje různé úrovně lůžkové, ambulantní, domácí a hospicové péče u onkologických nemocných. Podle našich dosavadních zkušeností lze konstatovat, že ambulance svou činností vyplňuje důležité období od ukončení aktivní onkologické léčby až do terminální fáze onkologického onemocnění. Toto období je náročné jak po stránce odborné, tak i ošetrovatelské, sociální a ekonomické [14,15].

Nad poskytováním POP v současné době vyvstává řada nezodpovězených či diskutabilních otázek. Často diskutovanou otázkou v poskytování POP je její dostupnost a kompetence (odborná způsobilost) osob, které ji mají zajišťovat. České i zahraniční literární zdroje uvádějí jako definiční podmínku pro tento typ péče faktickou přítomnost multiprofesního týmu a specializovanou odbornou způsobilost členů týmu v paliativní medicíně [10,18]. Pro lékaře v České republice to znamená, že od roku 2004 mají možnost po splnění všech požadavků složit nástavbovou atestaci v oboru Paliativní medicína a léčba bolesti [10]. Od 1. 1. 2011 ale dochází k rozdělení specializačního oboru Paliativní medicína a léčba bolesti na dva samostatné nástavbové obory (paliativní medicína a algeziologie). Klinická praxe je v současné době zcela jiná. Lékařů se specializací v oboru Paliativní medicína a léčba bolesti, kteří by měli zajišťovat POP s odkazem na výše uvedenou definiční

podmínku, je nedostatek. POP představuje závažný společenský problém v systému poskytování zdravotní péče. V současné době chybí v českém zdravotnictví transparentní systém organizace POP včetně deficitu znalosti finančních nákladů s jejím poskytováním spojené. Je zapotřebí se zamyslet, jak tento problémem řešit, a to nejen na úrovni odborných společností (Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP), ale i zdravotních pojišťoven, pracovišť ošetrovatelské péče, hospicového hnutí a v neposlední řadě krajských zdravotnických holdingů jakožto zřizovatelů regionálních nemocničních zařízení, které v systému poskytování POP mají nezastupitelnou roli.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Gelnarová E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
2. Slováček L, Filip S, Priester P et al. Výživa nemocných v programu paliativní onkologické péče. In: Jurašková B (ed). Aktivní přístup v péči o seniory – budoucnost geriatric a gerontologie. Hradec Králové: Geronto-metabolická klinika LF UK a FN 2010.
3. 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.
4. Slováček L, Slováčková B. Příspěvek k paliativní léčbě onkologických nemocných. *Voj Zdrav Listy* 2003; 72(1): 1–4.
5. Slováček L, Slováčková B, Blažek M et al. Kvalita života onkologických nemocných – definice, koncepce, možnosti měření. *Klin Onkol* 2006; 19(3): 163–166.
6. Slováček L, Slováčková B, Jebavý L et al. Kvalita života onkologických nemocných: koncepční model, možnosti měření. *Voj Zdrav Listy* 2005; 74(5–6): 180–182.
7. 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 Bolest* 2010; 3 (Suppl 3): 16–18.
8. Temel SJ, Greer AJ, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–742.
9. Sláma O, Špinka Š. Koncepce paliativní onkologické péče v ČR, Pracovní materiál k odborné a veřejné diskusi. Praha: Cesta domů 2004: 24–25.
10. Sláma O, Kabelka L, Vorlíček J. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén 2008.
11. Skála B, Sláma O, Vorlíček J et al. Paliativní péče o pacienty v terminálním stadiu nemoci. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. Praha: CDP-PL 2005.
12. 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.
13. 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.
14. Filip S, Slováček L, Švecová D et al. Indikátory kvality poskytování paliativní péče na různých úrovních poskytování zdravotní péče. In: Ulrychová H, Vašátková I (ed). Sborník přednášek XVI. Královéhradecké ošetrovatelské dny. Hradec Králové: Nucleus 2010: 48–49.
15. Filip S, Slováček L, Švecová D et al. Indikátory kvality poskytování paliativní onkologické péče na různých úrovních poskytované zdravotní péče – Centrum Paliativní onkologické péče v regionu. *Paliat Med Lieč Bolest* 2010; 3 (Suppl 3): 18–19.
16. Švecová D, Šimková M, Priester P et al. Zařazení a funkce edukační sestry v rámci poskytování paliativní onkologické péče, otázky a problémy (kasuistika). *Paliat Med Lieč Bolest* 2010; 3 (Suppl 3): 23–24.
17. Sláma O, Novák J. Kde a jak v České republice umírají onkologičtí pacienti? Několik poznámek o potřebě a dostupnosti paliativní péče. *Klin Onkol* 2008; 21(4): 178–179.
18. Radbruch L, Sheila P. White paper on standards and norms of hospice and palliative care in Europe. Český překlad: Standardy a normy hospicové a paliativní péče v Evropě. Doporučení evropské asociace pro paliativní péči. Praha: Cesta domů a ČSPM 2010: 26–28.

Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba

Schnitzler Syndrome: Diagnostics and Treatment

Szturz P.¹, Adam Z.¹, Šedivá A.², Fojtík Z.¹, Čorbová D.³, Neubauer J.⁴, Prášek J.⁵, Hájek R.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Ústav imunologie, 2. LF UK a FN Motol

³ Dermatovenerologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴ Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

⁵ Klinika nukleární medicíny, LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Chronická kopřivka, přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM, vysoké zánětlivé parametry (leukocytóza, elevace CRP a zvýšená sedimentace erytrocytů), subfebrilie či febrilie, bolesti kostí a kloubů a některé další znaky jsou diagnostickými kritérii Schnitzler-syndromu. Jedná se o vzácné idiopatické onemocnění, které může vést k potenciálně život ohrožujícím komplikacím rozvojem sekundární amyloidózy či transformací do maligní lymfoproliferace. Je významnou součástí diferenciální diagnostiky chronických kopřivkových projevů a teplot nejasného původu. Diagnostický algoritmus se opírá o typické klinické příznaky a elektroforézu séra a moči k zachycení monoklonální komponenty. V terapii má dominantní úlohu biologická léčba s využitím blokady interleukinu-1 (IL-1), který je klíčovým cytokinem v patogenezi onemocnění. Nejčastěji využívaným léčivem je anakinra (Kineret[™]), rekombinantní antagonist humánního receptoru pro IL-1. Dle dostupných literárních údajů došlo k remisi onemocnění u všech pacientů léčených anakinrou. Anakinra proto představuje významný diagnostický nástroj umožňující odlišit Schnitzler-syndrom např. od monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) asociované s urtikou jiné etiologie. Novou léčebnou alternativu pro pacienty představuje biologická terapie pomocí rilonaceptu (Arcalyst[™]) a kanakinumabu (Ilaris[™]) umožňující prodloužení dávkovacího intervalu, který je u anakinry 24 hod, na 1, resp. 8 týdnů. Tento přehledný článek je rovněž doplněn nálezy z různých zobrazovacích modalit (konvenční radiografie, výpočetní tomografie, klasické scintigrafie skeletu) a dále i fotografiemi pacientů se Schnitzler-syndromem před léčbou anakinrou a po ní. **Cíl:** Cílem práce je upozornit na existenci tohoto raritního zánětlivého a potenciálně premaligního stavu, představit jednoduchý diagnostický algoritmus a uvést přehled léčebných možností pro tyto pacienty. **Závěr:** Maligní potenciál Schnitzler-syndromu, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na onkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by měli být kliničtí onkologové seznámeni se Schnitzler-syndromem.

Klíčová slova

paraproteinemie – mnohočetný myelom – amyloidóza – interleukiny – receptor interleukinu 1-antagonista

Tato publikace byla připravena v rámci aktivity následujících grantů: grantu IGA ČR NT 12215-4 a dále pak grantů MŠMT MSM0021622434, LC06027 a grantů IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 a NS10408.

This publication was prepared as part of the Internal Grant Agency of the Czech Republic grants NT 12215-4, the Ministry of Education, Youth and Sports of the CR grants MSM0021622434, LC06027 and the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 and NS10408.

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. Petr Szturz

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

Obdrženo/Submitted: 9. 12. 2010

Přijato/Accepted: 4. 1. 2011

Summary

Backgrounds: The most important diagnostic criteria for Schnitzler syndrome include chronic urticaria, the presence of monoclonal IgM immunoglobulin, marked inflammation (leukocytosis, elevated CRP and erythrocyte sedimentation rate), subfebrile temperatures or fevers and bone and joint pains. It is a rare idiopathic disease that may lead to potentially life-threatening complications such as development of secondary amyloidosis or transformation into malignant lymphoproliferation. Schnitzler syndrome should be included in differential diagnostics of chronic urticaria and fevers of unknown origin. The diagnostic algorithm is based on clinical presentation and serum and urine electrophoreses to detect monoclonal components. Blockade of interleukin-1 (IL-1), key cytokine in the pathogenesis of the disease, dominates current therapeutic protocols. Anakinra (Kineret™), recombinant human IL-1 receptor antagonist, is the most widely used treatment option. According to literature, disease remission was obtained in all treated patients. Therefore, anakinra represents a significant diagnostic possibility to differentiate Schnitzler syndrome from e.g. monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) associated with urticaria of different aetiology. Biological therapy with rilonacept (Arcalyst™) and canakinumab (Ilaris™) represents a new treatment alternative for patients, allowing prolonged dosing intervals of 1 and 8 weeks, respectively (compared to 24 hours with anakinra). The review article also presents findings of various imaging methods (conventional radiography, computed tomography, traditional bone scintigraphy) and photographs of patients with Schnitzler syndrome before and after anakinra therapy. **Design:** The aim of the review is to draw attention to the existence of this rare autoinflammatory and potentially pre-malignant condition, present a simple diagnostic algorithm and provide an overview of therapeutic options for the patients. **Conclusions:** Malign potential of Schnitzler syndrome, possible development into systemic amyloidosis and the fact that patients are frequently referred to oncology clinics for differential diagnostics of monoclonal gammopathy, are the main reasons why clinical oncologists should be aware of Schnitzler syndrome.

Key words

paraproteinemias – multiple myeloma – amyloidosis – interleukins – interleukin 1 receptor antagonist protein

Úvod

Schnitzler-syndrom je vzácné multisystémové onemocnění s nejasnou patogenezi. Od roku 1974, kdy byl francouzskou dermatoložkou Liliane Schnitzler poprvé popsán charakteristický soubor příznaků, se ve světové literatuře objevily, dominantně formou kazuistik, zprávy asi o 100 případech tohoto onemocnění [1,2]. Lze však předpokládat, že skutečný výskyt této choroby, vyzna-

čující se typickou kombinací chronické kopřivky a monoklonální IgM gamapatie, je mnohem vyšší. Další často se vyskytující příznaky zahrnují mj. recidivující epizody subfebrilií či febrilií a bolesti kostí, kloubů a svalů. Radiograficky či histopatologicky lze v některých případech prokázat abnormální strukturu kostí a z laboratorního rozboru krve bývá patrná leukocytóza, elevace CRP a zvýšená sedimentace erytrocytů. Dia-

gnostická kritéria jsou shrnuta v tab. 1 (upraveno podle Lipsker et al [3], de Koning et al [4] a Gilson et al [5]).

Etiopatogeneze Schnitzler-syndromu je značně komplexní a doposud není objasněna. Podle některých hypotéz a podle klinických i laboratorních příznaků je klíčovým bodem patogeneze zánět způsobený interleukinem-1 (IL-1), který je považován za hlavní prozánětlivý cytokin a zodpovídá zřejmě za typické příznaky Schnitzler-syndromu [2,6]. S ohledem na rekurentní charakter zánětlivé odpovědi organismu u těchto pacientů a na výše zmíněnou roli cytokinů je Schnitzler-syndrom některými autory řazen mezi získaná autoinflatorní onemocnění [4,7,8].

Chronická kopřivka někdy provázená intenzivním pruritem bývá u nemocných obvykle hlavním příznakem, který je přivede na dermatologickou ambulanci nebo k praktickému lékaři. Jelikož je diferenciální diagnostika urtikariálních morfů značně rozsáhlá, bývá při sporadických zprávách o Schnitzler-syndromu v odborném tisku toto onemocnění diagnostikováno až s různě dlouhým časovým odstupem. Bez znalosti správné diagnózy bývá léčba frustrující a její výsledky jsou přinejlepším nekonstantní. Dosud nejúčinnější terapie spočívá v blokádě IL-1 většinou pravi-

Tab. 1. Diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu.

Velká kritéria

kopřivkový exantém (+/- pruritus)
monoklonální imunoglobulin třídy IgM (nebo IgG u variantního typu)

Malá kritéria

intermitentní subfebrilie či febrilie
artralgie nebo artritida nebo bolesti kostí
lymfadenopatie
hepato- a/nebo splenomegalie
zánět (leukocytóza, zvýšená sedimentace erytrocytů, elevace C-reaktivního proteinu)
abnormální struktura kostí prokázána radiograficky nebo histologicky (smíšená osteolyticko-osteosklerotická nebo hyperostotická ložiska)
léčebná odpověď na podání receptorového antagonisty interleukinu-1 (anakinry)

Diagnóza Schnitzler-syndromu je splněna:

jsou-li přítomna obě velká kritéria
jsou-li zároveň přítomna nejméně 2 další kritéria malá
a jsou-li vyloučeny jiné diferenciálně diagnostické příčiny



Obr. 1. Kopřivkové morfy u tohoto pacienta dosahovaly velikosti více než 10 cm, byly mapovitého vzhledu a pokrývaly trup, horní a dolní končetiny. Intenzivně svědily a bez léčby byly přítomny stále, staré postupně ustupovaly, zatímco nové vznikaly.



Obr. 2. Kožní projevy nebyly u tohoto pacienta provázené pruritem, pálením ani bolestí v místě vyrážky. Morfy měly typický kopřivkovitý charakter, byly prchavé a v počátku se objevovaly v intervalech asi jednoho týdne. Výsevy postihovaly hlavně hrudník a záda, v menším rozsahu i horní a dolní končetiny. Hlava, krk, dlaně ani plosky postiženy nebyly.

delnou denní aplikací anakinry, receptorového antagonisty IL-1 (firemní název Kineret™).

Tento článek si klade za cíl seznámit čtenáře s touto raritní jednotkou, představuje jednoduchý diagnostický algoritmus vedoucí ke stanovení správné diagnózy a uvádí přehled terapeutických možností, včetně představení některých nových molekul s léčebným potenciálem. Publikována je rovněž série fotografií dokumentujících naše léčebné výsledky.

Klinické, paraklinické a laboratorní nálezy

Chronická kopřivka

Kožní změny (obr. 1 a 2) charakteru chronicko-recidivující až chronicko-kontinuální kopřivky jsou popisovány jako erytematózní makulopapulózní ložiska až splývající geografické plochy velikosti od 0,5 až po více než

10 cm v průměru. Všechna ložiska mají stejnou růžovou až červenou barvu i charakter. Denně se mohou objevovat nové výsevy, trvající 12–36 hod a potom pomalu mizící. U některých pacientů vznikají každý den nové morfy, zatímco u jiných se vyskytují i několik týdnů dlouhé klidové pauzy; u většiny popsaných případů však byly patologické kožní erupce přítomny kontinuálně. K výsevu nových morfů může dojít v souvislosti s konzumací alkoholu, kořeněných jídel, po tělesném vypětí nebo jiném stresu, ale i bez zjevné příčiny. Postiženy bývají obvykle končetiny a trup, zatímco hlava a krk, stejně tak jako chodidla a ruce, zůstávají ušetřeny. Svědění je nekonstantním příznakem, který může zpočátku chybět a objevit se až s odstupem několika měsíců či roků [4,9,10].

Kieffer et al [11] vyčlenili z nepřesně vymezené skupiny tzv. neutrofilních ur-

tikarií klinickopatologickou jednotku, kterou označili jako neutrofilní urtikariální dermatózu (*neutrophilic urticarial dermatosis*). U takto postižených pacientů se vyskytují kožní eflorescence charakteru kopřivky (plošné papulózně vyvýšené, ostře ohraničené tuhé morfy) s histopatologickými znaky neutrofilní dermatózy, tedy s perivaskulárními a intersticiálními neutrofilními infiltráty s intenzivní leukocytoklasií, ale bez přítomnosti vaskulitidy a bez edému dermis. Odlišit je nutné urtikariální vaskulitidu s histopatologickými známkami vaskulitidy (prosáknutí endotelu, extravazace erytrocytů, fibrinoidní nekróza cévní stěny) a nález u Sweetova syndromu, kde se typicky uvádí přítomnost dermálního edému. Neutrofilní urtikariální dermatóza se vyskytuje jako součást Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti, systémového lupusu erythematosu, Schnitzler-syndromu a zřejmě i některých hereditárních autoinflamatorních nemocí (skupina kryopyrin asociovaných syndromů). S ohledem na silnou asociaci se systémovými chorobami má znalost této patologie význam nejen pro dermatology a revmatology, ale i pro internisty, infekcionisty a onkology. Pro tuto jednotku je rovněž typická absence léčebné odpovědi na antihistaminika.

Jako nejpravděpodobnější mechanismus vzniku kožních změn u pacientů se Schnitzler-syndromem se jeví hypotéza, podle níž depozita monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v dermálně/epidermálním spojení spouštějí lokální zánětlivou reakci, která vede k erupci kopřivkové morfy na kůži. Tato depozita lze prokázat imunofluorescenčním vyšetřením [12–14] a jedná se o stejné izotypy protilátek IgM, které cirkulují v krvi [15].

Monoklonální komponenta, zánět a další nálezy

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM je pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu nezbytná. U 89 % nemocných se jedná o IgM typu kappa. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu je obvykle při stanovení diagnózy nízká (pod 10 g/l) a zůstává stabilní nebo se pozvolna v průběhu času zvyšuje. Vyšší hodnoty vyvolávají

podezření na transformaci ve Waldenströmovu makroglobulinemii. Zánět je vyjádřen zvýšenou sedimentací erytrocytů, CRP a leukocytózou s neutrofilii. Zánětlivé markery někdy dosahují velmi vysokých hodnot. Trombocytóza a anémie chronických chorob jsou popisovány u 10 % nemocných [3,12].

Intermitentně zvýšená tělesná teplota, obvykle bez pocitu zimnice a třesavky, je jedním z hlavních příznaků Schnitzler-syndromu. U některých pacientů může dosáhnout až 40 °C s variabilní tolerancí i reakcí na nesteroidní antiflogistika.

Dalším důležitým znakem je muskuloskeletální postižení, vyskytuje se asi u 80 % nemocných [3,4]. Schnitzler-syndrom způsobuje změny kostního metabolismu. Zvýšení kostní denzity je nejčastějším radiologickým nálezem. V oblastech zvýšené kostní denzity jsou často pocítovány bolesti [16–18]. Bolesti kostí, nejčastěji v oblasti pánve a holených kostí, jsou popisovány u 59 % nemocných a často k nim přistupují ještě bolesti kloubů (kyčle, kolena, zápěstí, lokte), někdy i myalgie [4]. V průkazu osteolyticko-osteosklerotických nebo hyperostotických ložisek se může uplatnit konvenční radiografie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance, ale i scintigrafie skeletu pomocí technecium pyrofosfátu, jak dokládá obr. 3.

Palpačně zvětšené uzliny byly popsány u 50 % nemocných a hepatosplenomegalie u 33 % nemocných [3].

Diferenciální diagnostika

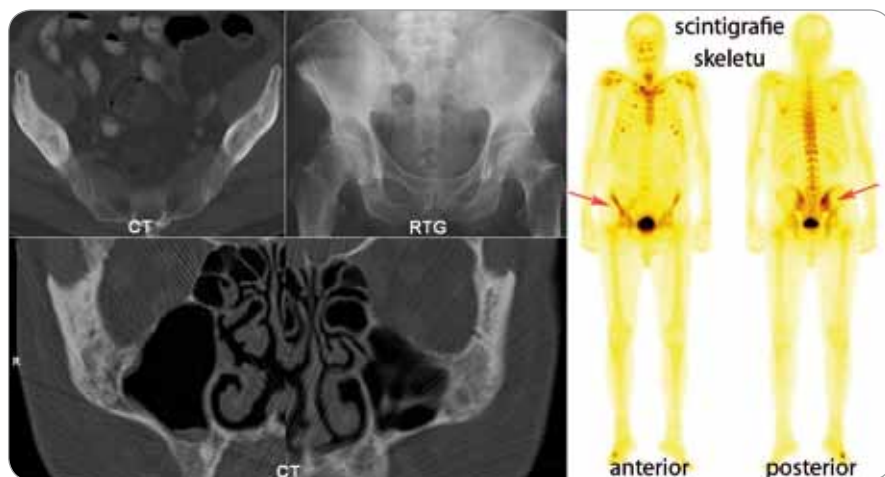
Erytémem a urtikou se mohou projevovat různá hematologická onemocnění (monoklonální gamapatie nejasného významu, POEMS syndrom, Waldenströmová makroglobulinemie, mnohočetný myelom, lymfomy), která mají rozdílná diagnostická kritéria a některá lze odlišit histologickým vyšetřením kostní dřeně nebo lymfatických uzlin [19–23]. Monoklonální gamapatie nejasného významu může v některých případech koincidovat s urtikou jiné etiologie, případně i s dalšími znaky Schnitzler-syndromu, chybí však léčebná odpověď na biologickou léčbu anakinrou, která zatím dle literárních údajů u pacientů se Schnitzler-syndromem prokazuje 100% účinnost [2].

Diferenciálně diagnosticky je třeba od Schnitzler-syndromu rovněž odlišit autoimunitní nemoci [24]. Podobné kožní a systémové projevy (zejména febrilie) jako Schnitzler-syndrom může způsobovat Stillova nemoc vznikající v dospělosti. Kožní manifestací je v tomto případě makulopapulózní prchavá vyrážka lososově růžové barvy

typicky v oblasti trupu a na končetinách. Odlíšení těchto dvou chorobných stavů je možné pomocí laboratorní metodiky, kdy u Schnitzler-syndromu dominuje monoklonální imunoglobulin IgM, zatímco u Stillovy choroby vysoké hodnoty feritinu. Urtikariální vyrážka, teploty, artralgie a anémie jsou průvěčkem Schnitzler-syndromu a systémového lupus erythematos. V rámci lupusu se však kožní projevy vyskytují v typických lokalizacích, jako je obličej, a jsou trvalejšího charakteru. Přítomny jsou rovněž orgánově nespecifické protilátky (ANA, anti-dsDNA, anti-SM, anti-nukleozomální protilátky). U získaného C1q-inhibitoru jsou charakteristickým nálezem angioedémy a laboratorně zjišťujeme nízké hladiny složek komplementového systému (zejména C1q-inhibitoru).

Hereditární autoinflamatorní onemocnění (kryopyrinopatie, familiární středomední horečka, periodické horečky spojené s defektem receptoru pro tumor necrosis factor, hyperIgD syndrom, PAPA syndrom) jsou charakterizovány epizodami opakujících se horečnatých stavů, které trvají dny až týdny, kdy dochází ke vzplanutí zánětlivého stavu bez jasné vnější příčiny. Jedná se o autozomálně dominantně nebo recesivně dědičné syndromy s poznanými genetickými mutacemi a dalšími znaky, které umožňují odlišení od Schnitzler-syndromu. Podobně jako u Schnitzler-syndromu se v jejich léčbě uplatňuje mj. anakinra [25].

Existují i další onemocnění, která je nutné zahrnout do diferenciální diagnostiky Schnitzler-syndromu: idiopatická chronická urtika (přítomná léčebná odpověď na antihistaminika, chybí paraprotein), hypokomplementemická urtikariální vaskulitida (hypokomplementemie, glomerulonefritida, uveitida), pozdní tlaková urtikarie (chybí paraprotein, zánět i anémie), kryoglobulinemie (přítomnost kryoglobulinu, závislost projevů na teplotě), morbus Behçet (slizniční ulcerace, uveitida, neurologické příznaky), mastocytóza (histologický průkaz mastocytů v morfé), infekční nemoci jako hepatitida B a C a chronická meningokokcémie (mikrobiologický průkaz infekčního agens) [24].



Obr. 3. Na CT vyšetření se zobrazila smíšená osteolyticko-osteosklerotická ložiska jednak v oblasti lící kosti (na obrázku dole), ale především v pravé lopatě kosti kyčelní, kde prokázala klasická kostní scintigrafie pomocí technecium pyrofosfátu zvýšenou akumulaci radiofarmaka. Na celotělovém scintigramu skeletu je patrná abnormální akumulace radiofarmaka i v oblasti sakroiliakálního kloubu vpravo. Hodnota T-skóre kostní minerální denzity v oblasti L2-4 měřené metodou DEXA byla v roce 1999 -0,3 SD, v roce 2005 se osteopenie v této oblasti prohloubila na -1,4 SD.

Tab. 2. Chronická kopřivka bývá často tím prvním, co přivede pacienta k lékaři. Následující algoritmus ukazuje cestu ke stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu.

Od chronické kopřivky ke Schnitzler-syndromu

1. anamnéza	bolesti kloubů a kostí? zvýšená tělesná teplota, zimnice, třesavka, pocení?
2. klinické vyšetření	zvýšená tělesná teplota? periferní lymfadenopatie? hepato/splenomegalie?
3. laboratorní vyšetření	zánět? imunoglobulinopatie?
3a. krevní obraz	leukocytóza? anémie chronických chorob?
3b. základní biochemie	elevace CRP?
3c. další laboratorní známky zánětlivé reakce organismu	zvýšená sedimentace erytrocytů, nárůst fibrinogenu, feritinu, ...
4. rozšířená laboratorní vyšetření	
4a. kvantitativní stanovení imunoglobulinů	hypergamaglobulinemie M?
4b. elektroforéza séra	podezření na přítomnost monoklonálního gradientu
4c. imunofixace ze séra a z moči a den- zitometrické stanovení, příp. stano- vení volných lehkých řetězců v séru	průkaz a kvantita monoklonálního imunoglobulinu

Diagnostický algoritmus

Chronická kopřivka představuje mnohdy nelehký diferenciálně diagnostický úkol

a v některých případech se může jednat o Schnitzler-syndrom. Diagnostický algoritmus u pacienta přicházejícího k lé-

kaři s chronickou kopřivkou přehledně uvádí tab. 2. Klíčová je přítomnost elektroforézy a imunofixace, které odhalí přítomnost monoklonální komponenty v séru či v moči, a bývají tak často tím prvním, co lékaře nasměruje ke správné diagnóze. Pacienti bývají následně odesíláni na pracoviště s hematonekologickou specializací pro nově zjištěnou monoklonální gamapatií, někdy při současně přítomných bolestech kostí s podezřením na mnohočetný myelom.

Prokážeme-li u pacienta přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, následuje série dalších vyšetření (zejména vyšetření kostní dřeně a skeletu, případně biopsie zvětšených lymfatických uzlin) jako součást diferenciálně diagnostického procesu každé nově zjištěné monoklonální gamapatie. V případě, že se jedná o pacienta s chronickou kopřivkou a s přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM (event. IgG), měli bychom na existenci Schnitzler-syndromu vzpomenout a zahrnout jej do naší diagnostické rozvahy.

Prognóza onemocnění a terapeutické možnosti

Někteří autoři pohlížejí na Schnitzler-syndrom jako na premaligní stav, a to s ohledem na jeho možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (lymfom marginální zóny, Waldenströмова makroglobulinemie, mnohočetný myelom). Riziko transformace se odhaduje asi na 15 % a dochází k ní nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Pro předpověď přechodu do maligní lymfoproliferace nebyly popsány žádné prognostické znaky ani dosud nebyl zdokumentován žádný případ spontánní remise onemocnění. Z hlediska mortality je však průběh příznivý, 91 % nemocných žije déle než 15 let. Další potenciálně závažné komplikace zahrnují těžký průběh anémie chronických chorob a rozvoj sekundární amyloidózy, jejíž výskyt je však ojedinělý [2,3,26].

Do roku 2005, kdy se objevila první zpráva o úspěšné biologické terapii preparátem anakinra [27], byla léčba této choroby svízelná a frustrující a lékem první volby se na dlouhou dobu staly nesteroidní antiflogistika a kortikosteroidy. Blokátory cyklooxygenázy sice účinně



Obr. 4. Tento pacient je nyní na pravidelné medikaci anakinrou (Kineretem™) již více než 4 roky (10/2007–11/2011) bez jakýchkoli příznaků Schnitzler-syndromu.



Obr. 5. Za několik hodin od podání první dávky anakinry (Kineretu™) urtikariální vyrážka zcela vymizela, ostatní obtíže, jako bolesti kostí a teploty, odezněly v řádu několika dnů spolu s normalizací zánětlivých markerů v krvi.

kovaly při symptomatické léčbě teploty a bolestí kostí a kloubů, neměly však většinou žádný vliv na kožní projevy [8,9,18]. Glukokortikoidy snižují intenzitu kožních projevů, ale pro dosažení léčebného efektu je zapotřebí dostatečně vysokých dávek, které prohlubují jejich nežádoucí účinky.

Vyzkoušeny byly také kolchicin [28] či dapson [13], hydroxychlorochin a chlorochin [12], dále plazmaferéza [13,15] a nitrožilní imunoglobuliny [29], cytostatika (metotrexát, cyklofosfamid, chlorambucil) a imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin) [3], rituximab [30], anti-TNF [31], s významnějším léčebným efektem i interferon alfa [27], thalidomid [32] a fototerapie metodou PUVA [3]. Žádný z těchto léčebných postupů nevedl u všech případů k žádoucí léčebné odpovědi nebo bylo podávání limitováno nežádoucími účinky.

Antihistamika, jak již bylo v textu zmíněno, jsou u Schnitzler-syndromu na kožní projevy neúčinná [9,12,14,16]. Bolesti kostí však mírní či zcela odstraňují bisfosfonáty [33].

Zásadní změnu přinesl až nověji zkoušený preparát anakinra, rekombinantní antagonistu lidského receptoru pro IL-1 (obr. 4 a 5). Ve všech dosud popsaných případech navodila první injekce (100 mg s. c.) během několika hodin kompletní remisi nemoci [2,28]. Anakinra zcela odstranila svědění kůže a kožní projevy. Léčebný účinek anakinry se projevuje také v laboratorních nálezech, kde je patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu anakinry je její aplikace každodenní a trvalá a po vysazení se příznaky dostavují do 24–48 hod [4].

Přes evidentní a zásadní příznivý vliv na zánět nemá však léčba bloádou IL-1 vliv na monoklonální komponentu.

K dispozici jsou však již další preparáty blokující IL-1 s delším biologickým poločasem, než má anakinra. Rilonacept (firmní název Arcalyst™) je dimerický fúzní protein, který se skládá z extracelulární části receptoru pro IL-1 (IL-1R1) a z jeho akcesorního proteinu (IL-1R-AcP), které jsou oba navázány na Fc fragment IgG protilátky. Vzniklý komplex účinně blokuje IL-1 [34]. Výhodou je možnost aplikovat 160 mg podkožně v intervalu 1 týdne. Další účinnou molekulou může být i kanakinumab (firmní název Ilaris™), humánní monoklonální protilátka proti lidskému IL-1 beta, která po navázání na tento ligand brání jeho interakci s receptory pro IL-1 a následnému spuštění zánětlivé kaskády [35]. Aplikuje se 150 mg podkožní injekcí a doporučený dávkovací interval je 8 týdnů. Oba přípravky jsou indikovány pro léčbu kryopyrinopatií. Zajímavou alternativou v léčbě Schnitzler-syndromu může být i antagonistu humánního receptoru pro interleukin-6, tocilizumab (firmní název RoActemra™) [8], jehož terapeutický potenciál se opírá o opakovaně nalézané zvýšené sérové hladiny interleukinu-6 u nemocných se Schnitzler-syndromem. Účinnost uvedených tří preparátů v indikaci Schnitzler-syndromu je nutné ověřit dalšími studiemi.

Závěr

Vzácné choroby lze rozpoznat, pokud na jejich existenci vzpomeneme, zahrneme je do naší diferenciálně diagnostické rozvahy a správně indikujeme nezbytná klinická, paraklinická a laboratorní vyšetření. V některých případech se může jednat o natolik výjimečné choroby, že informace je nutné hledat v publikovaných popisech jednotlivých případů nebo malých souborů pacientů.

Schnitzler-syndrom je třeba mít na zřeteli při diferenciální diagnostice chronických kopřivkových projevů a teplot nejasného původu. Jedná se o vzácné onemocnění s potenciálně život ohrožujícími komplikacemi při přechodu do lymfoproliferativního onemocnění nebo při rozvoji sekundární amyloidózy. Základní vyšetření u této nemoci by proto

mělo zahrnovat elektroforézu a imuno-fixaci séra a moči, vyšetření kostní dřene a biopsii z kožních lézí. Obligátním požadavkem je vyloučení infekční nebo nádorové etiologie s případnou exstirpací zvětšených lymfatických uzlin na histologické vyšetření. Monoklonální imunoglobulin by měl být pravidelně sledován a při výrazném vzestupu doporučujeme opakované přeshetření pacienta včetně odběru kostní dřene a provedení nových zobrazovacích vyšetření s cílem odhalit případnou transformaci do maligní lymfoproliferace. Maligní potenciál Schnitzler-syndromu, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na onkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by kliničtí onkologové měli být s tímto onemocněním seznámeni.

Literatura

- Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticaire chronique lésions osseuses macroglobulinémie IgM: maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1974; 81: 363–366.
- Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(5): 567–571.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(1): 37–44.
- de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37(3): 137–148.
- Gilson M, Abad S, Larroche C et al. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(6): 931.
- Loock J, Lamprecht P, Timmann C et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): 500–502.
- Eiling E, Schröder JO, Gross WL et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(8): 626–631.
- Kluger N, Bessis D, Guillot B. Tocilizumab as a potential treatment in Schnitzler syndrome. *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 479–480.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Schnitzlerův syndrom – popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci. *Vnitř Lék* 2008; 54(12): 1140–1153.
- Sanmartín O, Febrer I, Botella R et al. Urticarial lesions and monoclonal IgM gammopathy. Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130(9): 1193–1198.
- Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(1): 23–31.
- Berdy SS, Bloch KJ. Schnitzler's syndrome: a broader clinical spectrum. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(4): 849–854.
- Borradori L, Rybojad M, Puisant A et al. Urticarial vasculitis associated with a monoclonal IgM gammopathy: Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 123(1): 113–118.
- Janier M, Bonvalet D, Blanc MF et al. Chronic urticaria and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(2 Pt 1): 206–211.
- Olsen E, Førre O, Lea T et al. Unique antigenic determinants (idiotypes) used as markers in a patient with macroglobulinemia and urticaria. Similar idiotype demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes. *Acta Med Scand* 1980; 207(5): 379–384.
- Lecompte M, Blais G, Bisson G et al. Schnitzler's syndrome. *Skeletal Radiol* 1998; 27(5): 294–296.
- DeWaele S, Lecouvet FE, Malghem J et al. Schnitzler's syndrome: an unusual cause of bone pain with suggestive imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(5): 1325–1327.
- Flórez AF, Gallardo-Agromayor E, García-Barredo R et al. Radiological aid to clinical diagnosis of Schnitzler's syndrome: multimodality imaging approach. *Clin Rheumatol* 2008; 27(1): 107–110.
- Krejčí M, Adam Z, Hájek R. Mnohočetný myelom. *Klin Onkol* 2008; 21 (Suppl 1): 187–189.
- Pujol RM, Barnadas MA, Brunet S et al. Urticarial dermatosis associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5 Pt 1): 855–857.
- Lipsker D, Cribier B, Maloel F et al. Chronic urticaria and IgA myeloma. *Acta Derm Venereol* 1998; 78(5): 395.
- Karakelides M, Monson KL, Volcheck GW et al. Monoclonal gammopathies and malignancies in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2006; 45(9): 1032–1038.
- 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.
- Fojtík Z, Adam Z, Krejčí M et al. Diferenciální diagnostika syndromu Schnitzlerové a dalších chorob způsobujících urtikaru, kostní bolesti a subfebrilie. In: Rovenský J, Pavelka K, Plank L et al (eds). *Vybrané kazuistiky v reumatologii*. Bratislava: SAP 2009: 81–101.
- Šedivá A. Poruchy regulace zánětu a periodické horečky. *Alergie* 2006; 8(1): 36–41.
- Claes K, Bammens B, Delforge M et al. Another devastating complication of the Schnitzler's syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol* 2008; 158(1): 182–184.
- Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2226–2227.
- Šedivá A, Poloučková A, Podrazil M et al. Characterization of the B-cell compartment in a patient with Schnitzler syndrome. *Scand J Rheumatol* 2010; 40(2): 158–160.
- Lebbe C, Rybojad M, Klein F et al. Schnitzler's syndrome associated with sensorimotor neuropathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(2 Pt 2): 316–318.
- Eiling E, Möller M, Kreiselmair I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 361–364.
- Thonhoffer R, Uitz E, Graninger W. Schnitzler's syndrome-exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology* 2007; 46(6): 1041–1042.
- de Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 542–544.
- Obořilová A, Adam Z. Schnitzler's syndrome. *Vnitř Lék* 1998; 44(7): 423–427.
- Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept-CAPS and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 124–134.
- Church LD, McDermott MF. Canakinumab: a human anti-IL-1 β monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(6): 831–841.

Mukozitida dutiny ústní a faryngu – možnosti ovlivnění bolesti

Oropharyngeal Mucositis – Pain Management

Vokurka S.

Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn

Mukozitida dutiny ústní a faryngu je klinicky významnou a bolestivou komplikací po intenzivní chemoterapii nebo aktinoterapii v oblasti hlavy a krku. V přístupu k pacientovi ohroženému touto komplikací je důležité zajistit především vhodná a obecně doporučovaná profylaktická opatření a v případě pacientů s již rozvinutou mukozitidou pak zajistit účinnou a bezpečnou léčbu bolesti. Základem péče je lokální aplikace roztoků, sprejů nebo viskózních gelů s rozličně intenzivním potenciálem přispívajícím k omezení bolestivosti. V těžších případech jsou lékem volby systémová analgetika typu tramadolu a morfinu, případně lze využít i transdermální fentanyl nebo buprenorfin. Volba vhodného postupu má být individuální.

Klíčová slova

mukozitida – bolest – analgetika – fentanyl – buprenorfin

Summary

Oropharyngeal mucositis is a clinically significant and painful complication of an intensive chemotherapy or head and neck radiotherapy. The management of a patient in risk of this complication must include appropriate and generally recommended prophylactic measures. An effective and safe treatment must be offered to patients who have developed oropharyngeal mucositis. The basic care involves local mouthwashes, sprays or viscous gels with variable effect on pain reduction. In more serious cases, tramadol and morphine are the drugs of choice; transdermal fentanyl or buprenorphine can be considered as an alternative. Pain management must be individualized.

Key words

mucositis – pain – analgesics – fentanyl – buprenorphine

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 zasílané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Hematologicko-onkologické oddělení
Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 3. 2011

Přijato/Accepted: 9. 5. 2011

Úvod

Mukozitida dutiny ústní a faryngu (MDÚ) je významnou komplikací intenzivní chemoterapie nebo radioterapie pacientů s nádory hlavy a krku [1–4]. Jedním z klinických a typických projevů této komplikace je bolest, jejíž léčba je nedílnou součástí péče o postiženého pacienta. Vhodným přístupem lze obtíže zmírnit nebo zcela potlačit, a tím přispět ke zlepšení perorálního příjmu a kvality života pacienta. Problematika MDÚ je také proto pravidelným tématem analýz a doporučení skupin MASCC/ISOO – Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology, ESMO – European Society for Medical Oncology a NCCN – National Comprehensive Cancer Network [2–4], a otázce řešení bolesti u onkologických pacientů se věnuje opakovaně i česká onkologická literatura [5–8].

Obecný přístup

V léčbě bolesti při MDÚ lze všeobecně uplatnit doporučené zásady a postupy popsané v metodických pokynech pro farmakoterapii nádorové bolesti [7], nicméně vystupují zde navíc některá další specifika.

Zcela jistě by neměla být opomíjena profylaktická opatření, která jsou doporučována skupinami MASCC/ISOO, ESMO nebo NCCN [2–4] a která mají za cíl významně snížit riziko rozvoje MDÚ. Mezi základní a běžně zajistitelná opatření patří:

1. zajištění kryoterapie (led, ledová tříšť, ledová voda) dutiny ústní při bolusové či krátkodobé (do 15 minut) nitrožilní aplikaci fluorouracilu, edatrexátu a melfalanu,
2. zajištění radiačního clonění při aktinoterapii v oblasti hlavy a krku,
3. zajištění výplachů dutiny ústní a kloktání roztoků s benzydaminem při středně intenzivní aktinoterapii tumorů hlavy a krku.

Ve snaze omezit rozvoj MDU je využíván v současné praxi také roztok s vysokým obsahem kalciových a fosfátových iontů (Caphosol, EUSA Pharma), který rovněž podle dosavadních pozorování přispívá k redukci výskytu a tíže MDU u pacientů po transplantaci krvetvor-

ných buněk nebo po aktinoterapii pro nádory hlavy a krku [9–11].

Velmi důležité je také zajistit informovanost pacienta, který je ohrožen rozvojem MDÚ, aby znal projevy této komplikace, věděl o riziku bolesti a možnostech jejich ovlivnění. Případná bolest má být s pacientem pravidelně hodnocena a její léčba musí být zahájena včas, přičemž lze dodržovat rámec odpovídající principům a algoritmu třístupňového analgetického žebříčku WHO pro léčbu nádorové bolesti, jak je popsáno také v české literatuře [7].

Lokální léčba

Lokální péče zaměřená na udržení čistoty a vlhkosti sliznic je vždy základem. Napomáhá udržení dobrých hygienických poměrů a přispívá do určité míry i k úlevě od dyskomfortu a mírné bolestivosti [4]. V otázce volby vhodných prostředků je nutný individuální přístup s ohledem na rozdílnou toleranci roztoků, sprejů nebo viskózních gelů. Pro své dráždivé účinky nejsou obecně doporučovány roztoky s obsahem alkoholu. Zklidňující pocit mohou navozovat prosté výplachy s fyziologickým roztokem, přípravky s výtažky šalvěje nebo řada komerčních přípravků, které sám pacient považuje za jemu pomáhající. Teplotu a frekvenci výplachů nebo kloktání by si měl určit sám pacient, aby pro něj byly co nejpříjemnější a snesitelné.

Mezi přípravky určené k léčbě dyskomfortu, bolesti a případně suchosti sliznic dutiny ústní patří především produkty s viskózními základy a obsahem kyseliny hyaluronové, jako jsou např. Gelclair (Grünenthal) a GUM-Aftamed (Butler-GUM). Přípravek Bioxtra (Bioxtra) obsahuje bioaktivní antimikrobiální složky – laktoferin, lysozym a laktoperoxidázu. Podle stupně viskozity vytváří tyto přípravky jemný film na sliznici, který adhezí na defekty a překrytím odhalených nervových zakončení zajišťuje mírné analgetické působení a přispívá k udržení vlhkosti sliznice. Dosavadní studie ukazují na mírný a krátkodobý analgetický efekt Gelclairu a jeho vcelku dobrou tolerabilitu u pacientů po aktinoterapii i chemoterapii [12–15]. Jde však větší-
nou o studie malé, nerandomizované.

V případě mírných MDÚ lze pacientovi nabídnout k vyzkoušení také pastilky s obsahem benzocainu (Septolete, Krka), případně s obsahem antimikrobiálního chlorhexidinu navíc (Hexoral, Parke-Davis GmbH Berlin). Roztoky, pastilky nebo sprej s benzydaminem (Tantum, Medicom International) rovněž přináší do určité míry úlevu od bolesti, ale u některých pacientů mohou vyvolávat počáteční štiplavou bolestivost [16,17], obzvláště při obsahu etanolu.

Další možností lokálního ovlivnění bolesti v dutině ústní jsou magistraliter připravované roztoky nebo viskózní přípravky s obsahem lokálních anestetik, např. lidocainu nebo trimecainu. Není však vhodné doporučovat jejich kloktání, obzvláště u roztoků s vyšší koncentrací léku, z důvodu rizika útlumu polykacího reflexu s nebezpečím aspirace do dýchacích cest. Výraznější místní znecitlivnění sliznic může také zvýšit riziko traumatu při žvýkání a kousání a při větších defektech sliznice je nutné počítat i s vyšší resorpcí anestetik s jejich systémovým působením. Vhodnou alternativou je lokální aplikace viskóznějších přípravků s anestetikem cíleně do míst bolestivých defektů.

Opakované výplachy dutiny ústní s roztokem 1 % nebo 2 % morfinu u pacientů po chemoradioterapii pro karcinom hlavy a krku mohou rovněž přispívat ke snížení intenzity a trvání lokálních bolestí při poměrně dobré toleranci a bez zásadních celkových nežádoucích účinků. Morfin může vyvolávat mírné štiplavé pocity na sliznici u menší části pacientů a nebyly prokázány detekovatelné koncentrace morfinu v systémovém oběhu [18–20].

Analgetizující efekt s trváním čtyř hodin u 37 % pacientů a doprovázený jen mírným dyskomfortem byl pozorován také při lokálním použití tricyklického antidepresiva doxepinu v roztoku 5 mg/ml [21].

Antilucerozum a mukoprotektivum sukralfát (např. Ulcogant susp., Merck KGaA) neprokázal jednoznačnou účinnost v případě léčby nebo prevence MDU po chemoterapii nebo aktinoterapii a není běžně doporučován [2–4].

Celková systémová léčba

V případě neustupujících nebo silnějších bolestí při MDÚ bývá potřeba doplnit celkovou analgetickou léčbu. V souladu s algoritmem třístupňového analgetického žebříčku WHO pro léčbu nádorové bolesti se jako první stupeň nabízí využití nesteroidních antirevmatik (NSA). Jejich limitací zde však bývá slabší účinnost, tabletová forma a v případě intenzivně léčených hematologických pacientů pak také např. riziko zvýšené krvácivosti (ibuprofen) při trombocytopenii a toxicita jaterní, renální a gastrointestinální při opakovaném podávání. Nelze pominout ani antipyretický efekt těchto léků, a tím možnost zamaskování horečky jako první a důležité známky rozvíjející se infekce pacientů s neutropenií.

Vhodným základním analgetikem je zde tedy spíše slabý opioid tramadol. V případě silnějších bolestí, především při MDÚ po aktinoterapii nebo po transplantaci krvetvorných buněk, je pak standardním lékem volby morfin [3,4], podávaný podle aktuální potřeby podkožně (při trombocytopenii) nebo nejčastěji v kontinuální nitrožilní aplikaci lineárními dávkovači či v rámci systému pacientem kontrolované analgezie. Jinou alternativní nebo konkomitantní možností léčby jsou transdermální formy opioidů. Transdermální fentanyl prokázal v řadě studií [22–25] uspokojivý efekt u většiny léčených pacientů, zlepšení spánku a nálady, i přes výskyt mírnějších nevolností a závratí do 30 % a s potřebou překlenutí akutní bolesti morfinem u 11–47 % pacientů.

Dobrá efekt transdermálního buprenorfinu v dávce do 35 µg/h byl pozorován při MDÚ u 19 pacientů léčených radioterapií pro karcinom hlavy a krku, přičemž mírná obštipace a nauzea se vyskytla u třetiny pacientů [26]. V souboru 51 pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk [27] přispíval transdermální buprenorfin v dávce 35–52,5 µg/hod k omezení bolestivosti a zabránění progresu intenzity bolesti při MDÚ v úvodních třech až pěti dnech léčby, přičemž vedlejší účinky byly málo

časté (14 %) a zahrnovaly ojediněle nevolnost (většinou byla současně podávána antiemetika), somnolenci a závratě.

V případě využití transdermálních opioidů v léčbě bolesti MDÚ je tedy nutné počítat s limitací ve formě pomalého nástupu účinku a nemožnosti rychlé úpravy dávky podle potřeby např. při akutním zhoršení během polykání a žvýkání. Tato léčba je tedy vhodná spíše u pacientů s předpokladem vysokého rizika rozvoje těžší a dlouhodoběji trvající MDÚ a měla by být zajištěna jejich včasná aplikace.

Závěr

Léčba bolesti je základní součástí péče o pacienta s MDÚ po chemoterapii nebo radioterapii tumorů hlavy a krku, ale měla by být uplatňována i v případě jiných bolestivých afekcí v oblasti dutiny ústní. Léčba musí být volena individuálně a měla by vždy zahrnovat lokální péči a případně podle potřeby i léčbu systémovou s cílem potlačit bolest nebo ji alespoň redukovat na snesitelnou intenzitu.

Literatura

1. Pála M, Holečková P, Veselý J et al. Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě nádorů ORL oblasti. *Výsledky ÚRO* 2002–2005. *Klin Onkol* 2007; 20(3): 248–252.
2. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109(5): 820–831.
3. Peterson D, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 174–177.
4. Bensinger W, Schubert M, Ang KK et al. NCCN Task Force Report, prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 (Suppl 1): S1–S21.
5. Tontschew G. Léčba bolesti pomocí implantovaného injekčního systému a portabilní pumpy. *Klin Onkol* 1991; 4(3): 88–90.
6. Vorlíček J, Hep A, Vorlíčková H. Léčba bolesti u onkologických nemocných. *Klin Onkol* 1993; 6(6): 171–175.
7. Doležal T, Hakl M, Kozák J et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti. *Klin Onkol* 2004; 17(3): 114–118.
8. Hříb R, Hakl M. Výsledky sledování FEN-PAIN-1 u onkologické bolesti, jejich analýza a komentář. *Klin Onkol* 2005; 18(2): 51–54.
9. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(8): 705–712.
10. Markiewicz M, Dzierzak Mietla M, Zielinska P et al. Caphosol mouth rinse diminishes oral mucositis in allo-HSCT recipients. *Blood* 2010; 116: 3498.

11. Miyamoto C, Wobb J, Micaily B et al. A retrospective match controlled study of supersaturated calcium phosphate oral rinse vs. supportive care for radiation induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2009; 17(7): 857–1039.
12. Barber C, Powell R, Ellis A et al. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007; 15(4): 427–440.
13. Flook C, Calman F, Mant M et al. Gelclair vs Benzydamine in randomised controlled study in patients with oral mucositis due to radical radiotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 443–444.
14. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(5): 456–457.
15. Škardová J, Kabátová-Maxová K, Vokurka S. Nové možnosti ošetřování mukozitidy dutiny ústní u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk. *Vnitřní lékařství* 2008; 54: P91.
16. Lever SA, Dupuis LL, Chan HS. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with anti-neoplastic-induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21(4): 369–361.
17. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tissue React* 1987; 9(2): 115–119.
18. Cerchiotti LC, Navigante AH, Bonomi MR et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002; 95(10): 2230–2236.
19. Cerchiotti LC, Navigante AH, Körte MW et al. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study. *Pain* 2003; 105(1–2): 265–273.
20. Haritha C, Shankar V. Oral morphine gargles: a cost effective approach for pain relief in patients with chemotherapy induced acute oral mucositis in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 20504.
21. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS et al. Oral doxepin rinse: the analgesic effect and duration of pain reduction in patients with oral mucositis due to cancer therapy. *Anesth Analg* 2006; 103(2): 465–470.
22. Strupp C, Sudhoff T, Germing U et al. Transdermal fentanyl during high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Oncol Rep* 2000; 7(3): 659–661.
23. Cai Q, Huang H, Sun X et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl for treatment of oral mucositis pain caused by chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(18): 3137–3144.
24. Demarosi F, Lodi G, Soligo D et al. Transdermal fentanyl in HSCT patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of oral mucositis pain. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(12): 1247–1251.
25. Kim JG, Sohn SK, Kim DH et al. Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(10): 4488–4491.
26. Huscher A, Smussi I, Borghetti P et al. Transdermal buprenorphine for oropharyngeal mucositis-associated pain in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *J Palliat Med* 2010; 13(4): 357–358.
27. Vokurka S, Škardová J, Karas M et al. Oropharyngeal mucositis pain treatment with transdermal buprenorphine in patients after allogeneic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(6): e4–e6.

Low Molecular Weight Heparins for Thromboprophylaxis during Induction Chemotherapy in Patients with Multiple Myeloma

Nízkomolekulární hepariny v tromboprofylaxi během indukční chemoterapie u pacientů s mnohočetným myelomem

Kessler P.¹, Pour L.², Gregora E.³, Zemanova M.⁴, Penka M.⁵, Brejcha M.⁶, Adam Z.², Bacovsky J.⁴, Fenclova M.⁷, Frankova H.^{1,8}, Hausdorf P.⁹, Walterova L.¹⁰, Heinzova V.¹¹, Holikova M.¹², Krejci M.², Kubackova K.¹³, Langrova E.⁷, Maisnar V.¹⁴, Meluzinova I.¹⁵, Stavarova Y.¹⁶, Straub J.¹⁷, Scudla V.⁴, Gumulec J.¹⁸, Ullrychova J.¹⁹, Hajek R.², for the Czech Myeloma Group

¹ Department of Hematology and Transfusion Medicine, Hospital Pelhrimov, Czech Republic

² Department of Internal Medicine – Hematooncology, University Hospital Brno, Czech Republic

³ Department of Haematology, University Hospital Kralovske Vinohrady Praha, Czech Republic

⁴ Third Department of Internal Medicine, University Hospital Olomouc, Czech Republic

⁵ Department of Haematology, University Hospital Brno, Czech Republic

⁶ Department of Haematology, Centre for Thrombosis and Haemostasis, Hospital Novy Jicin, Czech Republic

⁷ Department of Haematology, Hospital Kladno, Czech Republic

⁸ Department of Haematology, Hospital Trebic, Czech Republic

⁹ Department of Internal Medicine, Hospital Cesky Krumlov, Czech Republic

¹⁰ Department of Haematology, Regional Hospital, Liberec, Czech Republic

¹¹ Department of Haematology, Hospital Opava, Czech Republic

¹² Department of Oncology, Regional Hospital, Liberec, Czech Republic

¹³ Department of Oncology, Charles University Hospital Motol Praha, Czech Republic

¹⁴ Department of Haematology, Charles University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic

¹⁵ Department of Haematology, Hospital Boskovice, Czech Republic

¹⁶ Department of Haematology, T. Bata's Regional Hospital, Zlin, Czech Republic

¹⁷ First Department of Internal Medicine, General Faculty Hospital, Prague, Czech Republic

¹⁸ Department of Haematology, University Hospital Ostrava, Czech Republic

¹⁹ Department of Haematology, Hospital Decin, Czech Republic

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

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

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

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



Petr Kessler, M.D.

Department of Hematology
and Transfusion Medicine

Hospital Pelhrimov

Slovanskeho Bratrstvi 710

393 38 Pelhrimov

Czech Republic

e-mail: pkessler@hospital-pe.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 2. 2011

Přijato/Accepted: 5. 3 2011

Summary

Backgrounds: Patients with multiple myeloma have a high risk of venous thromboembolism (VTE), especially during the induction chemotherapy. The aim of our observational study was to determine the impact of prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) on the incidence of thromboembolic complications. **Patients and Methods:** We analyzed the incidence of thromboembolic events in 258 patients treated with induction chemotherapy containing vincristin, doxorubicin or idarubicin, and dexamethasone, followed by stimulation chemotherapy with cyclophosphamide and G-CSF, and high-dose chemotherapy with melphalan. Two groups of these patients were compared based on the practice of thromboprophylaxis. Patients in the first group (Control, n = 140) were either not treated or treated with a short duration of anticoagulation therapy while the patients in the second group (Prophylactic, n = 118) underwent standard prophylaxis with LMWH throughout the entire period of induction chemotherapy. A total of 102 patients were selected for a close monitoring of the prophylactic effect of different LMWH doses and to be compared to patients without treatment. **Results:** Standard prophylaxis with LMWH significantly ($p < 0.007$) lowered a risk of VTE when compared to patients without such prophylaxis (3.4% versus 12.9%, respectively). Furthermore, analysis of the subgroup of 102 patients revealed that higher LMWH doses (> 70 IU/kg per day) achieved full prophylaxis in 28 patients while lower doses were less effective leading to DVT in 3 (7.7%) out of 39 patients. In contrast, VTE was diagnosed in 5 (14.3%) out of 35 patients without any LMWH prophylaxis. **Conclusion:** Prophylaxis with LMWH leads to a significant reduction of the risk of thromboembolic complications during the induction chemotherapy in patients suffering from MM. The prophylactic effect of LMWH is dose-dependent.

Key words

multiple myeloma – venous thromboembolism – prevention – low-molecular-weight heparin

Souhrn

Východiska: Pacienti s mnohočetným myelomem mají vysoké riziko tromboembolické nemoci (TEN), zejména během indukční chemoterapie. Cílem studie bylo zjištění vlivu profylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH) na incidenci tromboembolických komplikací. **Pacienti a metody:** Analyzovali jsme incidenci tromboembolických příhod u 258 pacientů léčených indukční terapií obsahující vinkristin, doxorubicin nebo idarubicin a dexametazon, následovanou stimulační chemoterapií cyklofosfamidem a G-CSF, a vysokodávkovanou chemoterapií melfalanem. Byly porovnány dvě skupiny těchto pacientů podle praktikované tromboprophylaxe. Pacienti v první skupině (kontrolní, n = 140) buď nebyli léčeni, nebo byli léčeni antikoagulační terapií jen po krátkou dobu, zatímco pacienti ve druhé skupině (profylaktická, n = 118) dostávali standardní profylaxi LMWH po celou dobu indukční chemoterapie. U 102 pacientů byl vyhodnocen profylaktický účinek různých dávek LMWH a porovnán s pacienty bez léčby. **Výsledky:** Standardní profylaxe LMWH významně ($p < 0,007$) snížila riziko TEN ve srovnání s pacienty bez této profylaxe (3,4 % vs 12,9 %). V analýze podskupiny 102 pacientů bylo zjištěno, že vyšší dávka LMWH (> 70 IU/kg denně) vedla k 100% účinné profylaxi u 28 pacientů, zatímco nižší dávky byly méně efektivní, 3 pacienti z 39 (7,7 %) prodělali hlubokou žilní trombózu. Naproti tomu TEN byla diagnostikována u 5 z 35 (14,3 %) pacientů bez profylaxe. **Závěr:** Profylaxe LMWH vede k významné redukci rizika tromboembolických komplikací během indukční chemoterapie u pacientů s mnohočetným myelomem. Profylaktický efekt LMWH je závislý na dávce.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – tromboembolická nemoc – prevence – nízkomolekulární heparin

Backgrounds

Multiple myeloma (MM) is associated with a moderate risk of venous thromboembolism (VTE) [1–4]. Similar risk of VTE has also been observed in patients suffering from monoclonal gammopathy of undetermined significance, which is a precancerous plasma cell disorder

[5,6]. The problem has generated much attention in the recent years because of the high incidence of thromboembolic complications in patients treated with thalidomide-containing combination regimens [2,4,7]. It is generally accepted that MM patients are at a high risk of VTE and the risk is further incre-

ased by the treatment with agents such as dexamethasone, thalidomide, lenalidomide, or doxorubicin [7–11]. Several factors may play an important role in the pathogenesis of hypercoagulability, including hyperviscosity, high levels of von Willebrand Factor and Factor VIII, decreased levels of protein S [12,13] as well

Tab. 1. Incidence of thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving first-line treatment.

Regimen	Incidence of thromboembolism	Reference
Thalidomide 200–800 mg	3–4%	Weber 2002, Rajkumar 2003
Thalidomide + Melphalan + Prednisone	20%	Palumbo 2005
Thalidomide 100–400 mg + Dexamethasone	18–26%	Cavo 2002, Rajkumar 2004
Thalidomide + anthracyclin-based chemotherapy	26–34%	Zangari 2004
Lenalidomide + high dose Dexamethasone	26%	Rajkumar 2009
Lenalidomide + low dose Dexamethasone	12%	Rajkumar 2009

Tab. 2. Incidence of thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving treatment for relapsed or refractory disease.

Regimen	Incidence of thromboembolism	Reference
Thalidomide 100–800 mg	2–3%	Barlogie 2001, Tosi 2002, Kumar 2003
Thalidomide 100–400 mg + Dexamethasone	2–7%	Dimopoulos 2001, Palumbo 2004
Thalidomide + chemotherapy	4.2%	Moehler 2002
Thalidomide + anthracyclin-based chemotherapy	16%	Zangari 2002
Lenalidomide + Dexamethasone	4.5%	Chen 2009

as acquired protein C resistance [14,15]. The risk is higher during the first-line treatment as compared to the second-line treatment [9]. Such risk is also enhanced by previous history of VTE, immobility, central venous catheter, nephrotic syndrome, acute infection, or thrombophilia.

The incidence of VTE during various types of antineoplastic treatment for MM is shown in tab. 1 and 2. Therefore, it was not surprising that MM patients profited from the prophylactic administration of low molecular weight heparin (LMWH) [16]. The association of antiangiogenic therapy with arterial thrombosis is probably less common. However, it has recently been reported [17].

We have observed a significant incidence of VTE in randomized controlled trials conducted by the Czech Myeloma Group, where patients received induction chemotherapy regimens consisting of vincristin, doxorubicin (or idarubicin), and dexamethasone. In the 4W clinical trial (1996–2002), the incidence

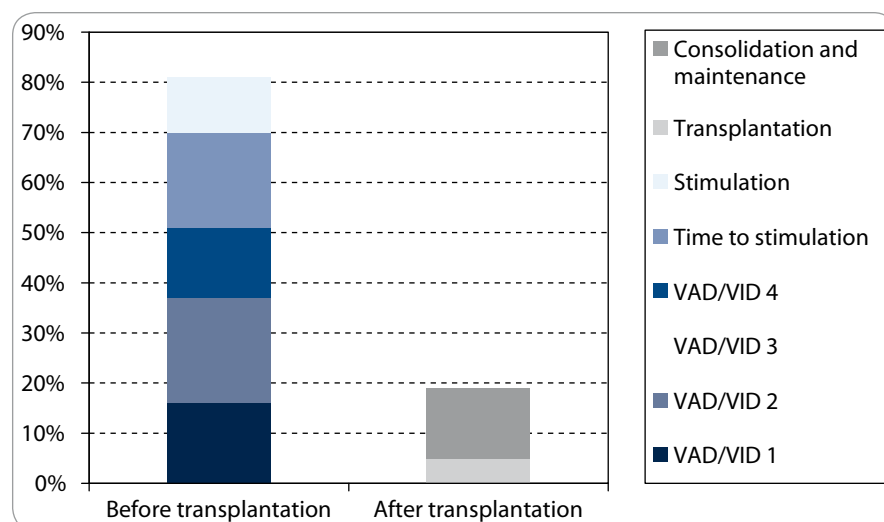
of VTE was 10.5%. There were 30 cases of VTE episodes (incidence of 11.9%) among the first 253 patients enrolled in the CMG 2002 clinical trial. Moreover, four sudden deaths likely related to arterial or venous thromboembolism were found. The majority of the thrombotic events occurred before transplantation (Fig. 1). All VTE cases occurring during the stem cell harvest were associated with the presence of femoral vein catheter.

Given the high incidence of VTE in the first 253 patients, we have amended the CMG 2002 study protocol to implement routine prophylaxis with LMWHs (dalteparin, nadroparin, or enoxaparin) for patients undergoing induction treatment. We have selected 50–100 anti-Xa IU/kg of LMWH once daily during the four cycles of induction chemotherapy until the start of stimulation chemotherapy.

Here we summarize the results of antithrombotic prophylaxis in 258 of these patients treated in 13 centers.

Patients and Methods

A total of 258 patients with newly diagnosed MM were included in the CMG 2002 clinical trial. All patients underwent 4 cycles of induction chemotherapy VAD (vincristine 0.5 mg daily for 4 days, doxorubicin 9 mg per sqm daily for 4 days, and dexamethasone 40 mg daily on days 1 to 4, 10 to 13, and 20 to 23), or VID (vincristine 2 mg on day 1, idarubicin 10 mg per sqm daily for 4 days, and dexamethasone at the same dose, as in regimen VAD), stimulation chemotherapy with cyclophosphamide 2.5 g per sqm followed by G-CSF, and myeloablative chemotherapy with melphalan 200 mg per sqm. The patients were subsequently randomized either to maintenance treatment with interferon alpha 3 million units three times weekly or to consolidation chemotherapy with CED (cyclophosphamide 300 mg to 400 mg per sqm on days 1 to 4, etoposide 30 mg to 40 mg per sqm on days 1 to 4, and dexamethasone 40 mg on days 1 to 4) in the 4th, 8th, 12th, and 16th month after autologous transplantations followed by interferon alpha in the same dose as above. The incidence of VTE and severe bleeding was calculated based on serious adverse event (SAE) reports. Patient baseline data were obtained from the CMG 2002 database. Data on thrombotic risk factors were gathered using an investigator-completed form that included items on past medical history, presence or absence of central venous catheter, and the circumstances of VTE. Out of the 340 enrolled (from April 2002 to June 2005), 258 patients received induction of chemotherapy and were fully evaluated. The LMWHs were used in prophylaxis during the 4 cycles of induction chemotherapy (once daily subcutaneously). Two groups of these patients

**Fig. 1. Occurrence of thromboembolic events in different phases of treatment.**

Tab. 3. Baseline characteristics of patients who received antithrombotic prophylaxis during the entire induction chemotherapy (prophylactic group), and patients who did not receive any antithrombotic prophylaxis during the induction chemotherapy at all, or only during a part of it (control group).

	Prophylactic group (N = 118)	Control group (N = 140)	P
Gender (male/female)	64 (54.2%) / 54 (45.8%)	80 (57.1%) / 60 (42.9%)	0.640
Mean age (standard deviation)	55.8 (7.3) years	55.2 (7.6) years	0.521
Past medical history of thromboembolism	6 (5.1%)	1 (0.7%)	0.030
Central venous catheter	17 (14.4%)	32 (22.8%)	0.086
VAD/VID regimen	105 (89.0%) / 13 (11.0%)	111 (79.3%) / 29 (20.1%)	0.035

were compared based on the practice of thromboprophylaxis. Patients in the first group (Control, n = 140) were either not treated or treated with a short duration of anticoagulation therapy while the patients in the second group (Prophylactic, n = 118) underwent standard prophylaxis with LMWH throughout the entire period of induction chemotherapy. The efficacy of LMWH prophylaxis was measured and compared between Prophylactic and Control group of patients. Furthermore, a more detailed analysis, focusing on LMWH dose response with respect to an incidence of confirmed VTE, was conducted on a subgroup of 102 patients from a single center. Of these 102 patients, 35 did not receive LMWH, while 39 patients were put on LMWH prophylaxis in a dose lower than 70 IU/kg daily, and 28 patients in a dose higher than 70 IU/kg daily.

LMWH prophylaxis was contraindicated in patients with platelet counts below $30 \times 10^9/l$, fibrinogen level below

1.0 g/l, or activated partial thromboplastin time longer than 1.5 times the upper limit of the reference interval. Platelet counts were checked within the first 14 days of LMWH administration in order to detect and avoid consequences of heparin-induced thrombocytopenia. Anti Xa activity was monitored 4 hours after LMWH injection in patients with renal impairment to ensure it was within the recommended range of 0.20–0.40 antiXa IU/ml.

The clinical diagnosis of deep vein thrombosis was confirmed by duplex ultrasonography or venography, the diagnosis of pulmonary embolism was based on CT angiography or ventilation-perfusion lung scintigraphy.

Statistical Analysis

We used the Fisher's test to evaluate the statistical significance of differences between baseline characteristics of the two groups, including gender, age, past history of VTE, presence or absence of

central venous catheter, and the use of VAD versus VID regimen. T-test was used to analyze the differences in age of the patients in the two groups. The level of statistical significance was set at $p = 0.05$.

Results

There were no differences between LMWH prophylactic and control groups regarding age, gender, and the application of the central venous catheter. However, more patients from the control group received the VID regimen, while more patients on LMWH prophylaxis suffered from VTE in their history (Tab. 3).

Patients in the LMWH prophylactic group had significantly ($p = 0.007$, absolute risk reduction 9.5%) lower incidence of VTE (4/118, 3.4%) as compared to patients in the control group (18/140, 12.9%) (Fig. 2). The incidence of bleeding SAE was similar in both groups (prophylactic – 1/118, 0.8% vs. control – 2/140, 1.4%, respectively).

In the subgroup of 102 patients treated at a single center in which data about the LMWH dosage were available, we found no statistically significant differences between subgroups of patients without and with LMWH prophylaxis as to the age, past history of VTE, gender and MM stage at diagnosis. No thromboembolic events were observed in the group of 28 patients who received more than 70 IU/kg LMWH daily, while five of the 35 patients without prophylaxis developed VTE (0% vs. 14.3%, $p = 0.002$). Three out of the 39 (7.7%) patients receiving lower dose of LMWH (less than 70 IU/kg) developed VTE during the induction chemotherapy; the incidence was not significantly lower than in pa-

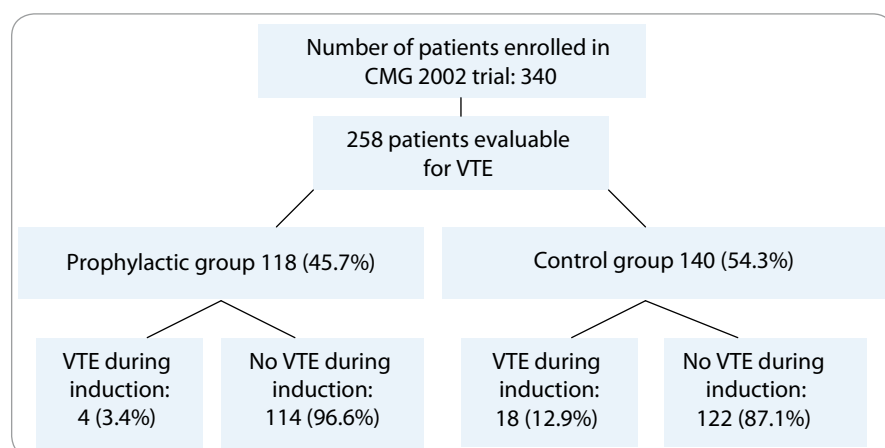


Fig. 2. Summary of the results of prophylactic low molecular weight heparin treatment in patients with multiple myeloma receiving first-line chemotherapy.

tients without LMWH prophylaxis (7.6% vs. 14.2%, $p = 0.216$). No hemorrhagic complications occurred within this subgroup of 102 patients.

Discussion

Our study confirms an increased risk of VTE during an induction chemotherapy of MM with regimens such as VAD and VID, a finding previously reported in the literature. Although a number of authors report high incidence of VTE during treatment with regimens containing high-dose dexamethasone [8], the results are not unequivocal. For example, the incidence of VTE in the HOVON50/GMMG HD3 study was only 4% in 203 patients during three cycles of VAD chemotherapy and 8% during three cycles of thalidomide, doxorubicin, and dexamethasone (TAD) chemotherapy. While the study protocol did not require VTE prophylaxis in the VAD arm, patients in the TAD arm received obligatory prophylaxis with nadroparin [18]. Cavo et al reported only 2% incidence of grade 3–4 thromboembolic complications with the VAD regimen [19]. However, compared to our study, the dose of dexamethasone in their study was significantly reduced in alternate cycles. Furthermore, the higher proportion of stage III in our group of patients may contribute to the higher VTE incidence in our study.

In general, the distribution of thromboembolic events during a therapy is to some extent determined by the thrombogenic effect of chemotherapy used in particular treatment phases. Indeed, in studies where thalidomide was used, the majority of VTE occurred during the induction phase. Thus, in the HOVON50/GMMG HD3 trial, 25 of 30 (83%) of thromboembolic events were observed during the induction treatment [20]. This notion is also supported by Zangari and collaborators [2] who evaluated the effect of 400 mg of thalidomide daily added to a combination chemotherapy, where all thromboembolic events occurred during the induction phase. The relatively high dose of thalidomide may be responsible for such thrombogenicity. Interestingly, the risk of VTE in our study is distributed more evenly thus supporting our recommendation to use LMWH

in prophylactic doses throughout the first 6 months of induction treatment and stimulation chemotherapy until the autologous transplantation.

Only several non-randomized studies on the efficacy and safety of various approaches to VTE prophylaxis were published until March, 2011. For example, a low dose of warfarin appears to be ineffective, while a full anticoagulation dose is effective but carries a significant risk of bleeding [20,21]. Aspirin is not generally considered effective for VTE prophylaxis, as also supported by recent evidence [16]. However, some uncontrolled cohort studies [22,23] and one pooled data analysis [24] revealed low incidence of VTE in patients treated with lenalidomide-based regimens using aspirin as a thromboprophylaxis. This would suggest improved antithrombotic efficacy of aspirin, particularly in this group of patients. There are numerous published reports on the efficacy of LMWHs for this indication. For example, an addition of 40 mg of enoxaparin daily has decreased the incidence of VTE in patients treated with combination chemotherapy plus thalidomide from 34% to 15% [8]. In a GIMEMA study [25], the incidence of VTE in patients treated with melphalan, prednisone, and thalidomide was reduced from 20% to 3% after an addition of enoxaparin (40 mg daily). Prophylactic failure in two patients in the present study is understood to be due to termination of enoxaparin administration. In another study, nadroparin (in a dose of 2,850 antiXa IU, 5,700 antiXa IU in persons > 90 kg) was used as an obligatory VTE prophylaxis during thalidomide-doxorubicin-dexamethasone combination treatment [18], resulting in 8% incidence of VTE during the induction chemotherapy. Even though VTE has been shown to be less common in relapsed patients than in newly diagnosed patients, LMWH prophylaxis can reverse this ratio. Thus, VTE was observed in 11% of newly diagnosed MM patients receiving LMWH prophylaxis, whereas the VTE incidence rose to 24% in relapsing patients without anticoagulation [26]. A randomized trial comparing Aspirin, Warfarin or Enoxaparin for thromboprophylaxis in

MM patients treated with thalidomide based regimen was recently published [27]. The primary outcome (Major VTE and/or acute cardiovascular event and/or sudden death) occurred in 5% patients treated with LMWH, in 6.4% treated with Aspirin and in 8.2% treated with warfarin, respectively. The differences were not statistically significant. The incidence of VTE in our study was significantly reduced (from 12.9% to 3.4%) with negligible incidence of bleeding at 1.4% in patients on prophylaxis compared to 0.8% in patients without prophylaxis. The prophylaxis was 100% effective in a subgroup of patients treated with the dose of LMWH higher than 70 antiXa IU/kg daily.

The main weakness of our study is that different LMWHs were used. It is well known that the LMWHs are not identical. However, nadroparin, enoxaparin and dalteparin are commonly used in our hospitals and they are considered to be interchangeable when indicated for the prophylaxis of VTE. Therefore, our study reflects real clinical practice.

Conclusions

The risk of VTE in MM patients receiving induction chemotherapy with VAD/VID regimens is high. Prophylactic effect of LMWH (in particular > 70 antiXa IU/kg daily) prevented VTE in our patients with MM throughout the induction chemotherapy until the initiation of high-dose chemotherapy. A proper randomized study is needed to validate such finding [28]. The use of aspirin prophylaxis has been recommended in myeloma patients with 1 or no additional risk factor of thrombosis and receiving thalidomide or lenalidomide, while LMWH prophylaxis has been recommended for patients with 2 or more risk factors [29]. Warfarin (INR 2–3) seems to be an appropriate alternative to LMWH for selected patients.

References

1. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(3): 247–258.
2. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98(5): 1614–1615.

3. Bowcock S, Rassam SM, Ward SM et al. Thromboembolism in patients on thalidomide for myeloma. *Hematology* 2002; 7(1): 51–53.
4. Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89(7): 826–831.
5. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101(3): 558–566.
6. Sallah S, Husain A, Wan J et al. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1490–1494.
7. Zangari M, Siegel E, Barlogie B et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100(4): 1168–1171.
8. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126(5): 715–721.
9. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003; 4(1): 32–35.
10. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 431–436.
11. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123–2132.
12. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG et al. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 445–449.
13. Auwerda JJ, Sonneveld P, de Maat MP et al. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(2): 279–280.
14. Zangari M, Saghaifir F, Anaissie E et al. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(3): 187–192.
15. Elice F, Fink L, Tricot G et al. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006; 134(4): 399–405.
16. Geerts WH, Berqqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 381S–453S.
17. Martin MG, Vij R. Arterial thrombosis with immunomodulatory derivatives in the treatment of multiple myeloma: a single-center case series and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(4): 320–323.
18. Minnema MC, Breitkreuz I, Auwerda JJ et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia* 2004; 18(12): 2044–2046.
19. Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 35–39.
20. Weber D, Rankin K, Gavino M et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 16–19.
21. Ikhlake N, Seshadri V, Kathula S et al. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2006; 81(6): 420–422.
22. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(12): 1568–1574.
23. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106(13): 4050–4053.
24. Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M et al. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer* 2008; 112(7): 1522–1528.
25. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9513): 825–831.
26. Falanga A, Russo L, Vignoli A et al. Prognostic significance for venous thromboembolism (VTE) of hemostatic markers in patients with multiple myeloma (MM) receiving thalidomide. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 2): P-M-507.
27. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 986–993.
28. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest* 2007; 131(1): 275–277.
29. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22(2): 414–423.

Detekcia cirkulujúcich nádorových buniek v periférnej krvi u pacientov s urotelovým karcinómom – pilotná štúdia. Porovnanie so štandardným histologickým vyšetrením

Detection of Circulating Tumor Cells from Peripheral Blood in Patients with Transitional Cell Carcinoma – Pilot Study. Comparison with the Standard Histopathological Staging

Nagy V.¹, Rosocha J.², Židzik J.³, Bohuš P.⁴

¹ Urologická klinika, Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

² Združená tkanivová banka, Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

³ Ústav lekárskej biológie, Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta, Košice, Slovenská republika

⁴ Ústav patológie, Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Cieľom pilotnej štúdie bolo zistiť, či expresiu génov pre UP-II a EGFR RT-PCR a imunohistochemicky (IH) na vzorkách odobratých pred a po operácii možno využiť ako potenciálny nádorový marker na detekciu cirkulujúcich nádorových buniek (CNB) v periférnej krvi pacientov s TCC a výsledky porovnať so štandardným histopatologickým vyšetrením. **Materiál a metódy:** 43 pacientov (33 mužov a 10 žien) s TCC o vo veku 37–85 rokov, priemer 65 ± 12 rokov. Z nich 40 (93%) malo TCC močového mechúra, 2 (4,6%) TCC obličkovej panvičky a 1 (2,3%) TCC močového mechúra, močovodu a obličkovej panvičky. V rámci štúdie bolo odobratých 10 ml periférnej krvi pacientov pred a do 1 hod po operácii, imunomagneticky separované CNB a určená expresia génov EGFR a UP-II pomocou RT-PCR. Následne bolo histopatologicky vyšetrené TCC tkanivo, určená endolymfatická, intravaskulárna a perineurálna invázia, expresia CK-7, CK-20, stromelysinu, Ki-67, p 53. IH bola vykonaná aj na vzorkách separovanej krvi pred a po operácii na prítomnosť CNB farbením hematoxylínom-eozínom (HE) a podľa Papanicolaou (PAP), ako aj na prítomnosť expresie CK-7, CK-20. **Výsledky:** EGFR a UP-II boli exprimované u 24 z 35 (68,6%) a u 19 z 35 (54,3%) vzoriek TCC tkaniva. EGFR nebol exprimovaný v žiadnej vzorke krvi ani imuno-separovaných buniek. UP-II bol exprimovaný v 1 z 19 (5,3%) vzoriek imuno-separovaných CNB získaných pred operáciou, ale v žiadnej vzorke imuno-separovaných CNB získaných po operácii ($P < 0,9999$). Expresia UP-II bola detegovaná v 2 z 32 (6,3%) vzoriek krvi odobratých pred operáciou a v 3 z 32 (9,4%) vzoriek krvi odobratých do jednej hodiny po operačnom zákroku ($P < 0,9999$). U 11 zo 43 (25,6%) pacientov sa pri histopatologickom vyšetrení zistila invázia TCC, z toho: u jedného intravaskulárna, u 6 endolymfatická, u jedného intravaskulárna a endolymfatická a u 3 intravaskulárna, endolymfatická a perineurálna. Vyšetrenie separovanej krvi pred a po operácii farbením HE a PAP a na CK-7, CK-20 bolo takmer vo všetkých vzorkách negatívne. Pri IH tkaniva TCC na CK-7, CK-20, stromelysin bola pozitívna v 97,7%, 74,4% a 97,7%. Cytologické vyšetrenie moču bolo pozitívne u 19 (50%) z pacientov a korelovalo s vyšším grade G3 u 20 (46,5%) pacientov. Expresia Ki-67 bola u pacientov s G3 (31,15%) signifikantne vyššia ako u pacientov s G1 (7,53%) ($p < 0,01$). Pri skúmaní TCC tkaniva sa nenašiel signifikantný vzťah medzi grade a expresiou p53 a stromelysinu. **Záver:** Testy neukázali zmeny expresie génov pre EGFR a UP-II v periférnej krvi a v imuno-separovaných bunkách pacientov pred a po operačnom zákroku. Výsledky v tomto súbore pacientov s TCC s prevažne nižším štádiom pTNM nepotvrdili výskyt CNB TCC v periférnej krvi.

Kľúčové slová

urotelové nádory – RT PCR – beta-aktín – uroplakin II – EGFR gen – cytokeratiny – cirkulujúce nádorové bunky – minimálna reziduálna choroba

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. Vincent Nagy, PhD.

Urologická klinika
Univerzita P. J. Šafárika
Lekárska fakulta a Univerzitná
nemocnica L. Pasteura
Trieda SNP 1
040 11 Košice
Slovenská republika
e-mail: vincent.nagy@upjs.sk

Obdrženo/Submitted: 7. 7. 2010

Přijato/Accepted: 6. 12. 2010

Summary

Backgrounds: The aim of this pilot study was to investigate whether UP-II and EGFR genes expression detection with RT-PCR and the use of immunohistochemistry methods on patient samples taken before and after surgery could be used as a cancer marker for detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with TCC. Another goal of this study was to identify whether surgery can influence the amount of circulating tumor cells and to correlate the samples with standard histopathological staging. **Materials and Methods:** A total of 43 patients with histologically proven TCC was enrolled in the study. There were 33 men and 10 women in the sample, mean age was 65 ± 12 years (range 37–85 years). Forty (93.0%) patients had TCC of the urinary bladder, 2 (4.6%) had TCC of renal pelvis and 1 (2.3%) had TCC of urinary bladder, urethra, and renal pelvis. A sample of 10 ml of peripheral blood was collected from each patient before and within 1 hour after a surgery. Blood samples were used for immunomagnetic separation of circulating tumor cells and determination of UP-II and EGFR genes expression. Subsequently, cancer tissue was processed, endolymphatic, intravascular and peritoneal invasion determined and CK-7, CK-20, stromelysin, Ki-67 and p53 expression evaluated. Blood samples taken before and after the surgery were also subjected to immunohistochemical analysis using hematoxylin-eosin (HE) staining and staining by Papanicolaus (PAP). CK-7 and CK-20 expression was also evaluated. **Results:** EGFR and UP-II were expressed in 24 of the 35 (68.6%) and in 19 of the 35 (54.3%) cancer tissues samples, respectively. EGFR was expressed neither in blood samples nor in immuno-separated cell samples. UP-II was expressed in 1 of the 19 (5.3%) samples of immuno-separated cells acquired before the surgery and in no sample of immuno-separated cells obtained after the surgery ($P < 0.9999$). Moreover, UP-II was expressed in 2 of the 32 (6.3%) whole blood samples taken before the surgery and in 3 out of 32 (9.4%) whole blood samples taken within an hour after the surgery ($P < 0.9999$). Histopathological examination showed TCC invasion in 11 of the 43 patients: 1 patient with intravascular, 6 with endolymphatic, 1 with intravascular and endolymphatic and 3 with intravascular, endolymphatic and perineural invasion. Immunohistochemical examination of separated blood before and after the surgery by PAP and HE staining, CK-7 and CK-20 expression were negative in nearly all samples. Immunohistochemical examination of TCC tissue showed positive results in 97.7% for CK-7 expression, 74.4% for CK-20 and 97.7% for stromelysin. Cytological examination of urine was positive in 19 (50%) patients and correlated well with higher grade G3 in 20 (46.5%) patients. Ki-67 expression was significantly higher in patients with G3 (31.15%) in comparison to patients with G1 (7.53%) ($p < 0.01$). There was no significant association between grade and expression of p53 and stromelysin in cancer tissue. **Conclusion:** Our preliminary tests did not show any significant change to EGFR and UP-II expression in peripheral blood and in immuno-separated cells before and after a surgery. The results for a group of patients with lower pTNM grade did not confirm the presence of malignant urothelial cells in peripheral blood.

Key words

urothelial cancer - RT PCR - beta-Actin - uroplakin II - EGFR genes - cytokeratins - circulating neoplastic cells - minimal residual disease

Východiská

Detekcia a molekulová charakteristika cirkulujúcich nádorových buniek (CNB) pri nádoroch urogenitálneho systému môže mať využitie v terapii a prognóze [1]. Skúmal sa aj vplyv operácie na rozsev CNB s tým, že chirurgický výkon neovplyvnil rozsev nádorových buniek. CNB sa našli iba u pacientov s metastázami (MTS) [2]. Vo viacerých štúdiách bola pri nádoroch obličiek, prostaty a urotelových nádoroch (TCC) na detekciu CNB použitá metóda RT-PCR (Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction) [3,4]. Keďže PCR má mnoho obmedzení, neustále sa vyvíjajú nové

techniky detekcie CNB [5]. Pred analýzou odobratých vzoriek sa používala imunomagnetická separácia intaktných CNB a mikro MTS. Obohatené frakcie separovaných buniek sa potom mohli použiť nielen na RT-PCR detekciu nádorových buniek, ale aj na ich imunohistochemickú či imunocytochemickú analýzu alebo pri rôznych *in situ* hybridizačných technikách. Využitie týchto metód vedie k presnejšej kvantifikácii a molekulovej charakterizácii CNB.

Cieľom tejto štúdie bolo zistiť, či je možné použiť expresiu génov pre uroplakin-II (UP-II) a receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) ako mar-

kerov pre detekciu CNB v periférnej krvi pacientov s TCC. Detekciu buniek u pacientov s TCC sme uskutočnili v separovaných vzorkách krvi pred a po operácii pomocou RT-PCR a imunohistochemickými metódami a výsledky sme porovnávali s histopatologickým vyšetrením vzoriek biopsického materiálu s určením grade a pTNM štádia, ako aj iných charakteristík, vrátane cytologického vyšetrenia moču.

Materiál a metódy

Do štúdie bolo zahrnutých 43 pacientov (33 mužov a 10 žien) TCC o vo veku 37–85 rokov s priemerom 65 ± 12 rokov.

Tab. 1. pTNM klasifikácia a grade TCC u vyšetrených pacientov (n = 43).

pTNM klasifikácia počet (%)						Grade	Počet (%)
Ta	22 (51,2)	Nx	1 (2,3)	M0	41 (95,3)	G1	14 (32,6)
T1	4 (9,3)	N0	39 (90,7)	M1	2 (4,7)	G2	8 (18,6)
T2	10 (23,3)	N1	2 (4,7)			G3	20 (46,5)
T3	3 (7)	N2	1 (2,3)			Gx	1 (2,3)
T4	4 (9,3)						

Tab. 2. Chirurgická liečba pacientov s TCC (n = 43).

Terapia v čase odberu	Počet (%)
TUR – B	29 (67,4)
nefroureterektómia	3 (7)
cystektómia	4 (9,3)
parciálna cystektómia	3 (7)
chirurgická explorácia	4 (9,3)
TUR-B = transuretrálna resekcia tumoru močového mechúra	

Z nich 40 (93 %) malo TCC močového mechúra, 2 (4,6 %) TCC obličkovej panvičky a 1 (2,3 %) TCC močového mechúra, močovodu a obličkovej panvičky. pTNM klasifikácia je uvedená v tab. 1 a spôsob liečby v tab. 2. Pred operáciou a po jej ukončení do jednej hodiny bola odobraná z periférnej žily krv po 10 ml. Okrem toho bol odobratý z TCC bioptický materiál na histologické vyšetrenie s určením grade, endolymfatickej, intravaskulárnej a perineurálnej invázie. Pri imunohistochemickej analýze bioptického materiálu sa určovala expresia cytokeratínu 7 (CK 7) metódou OV-TL12/30 Biogenex; cytokeratínu 20 (CK 20) pomocou IT-Ks20.8 Biogenex; Ki-67 pomocou MIB-1 DAKO; MMP-11 (Stromelysin 3) SL3.05 NeoMarkers; p53 pomocou CB 11 Biogenex. V separovaných bunkách z odberu krvi pred a po operácii sa okrem expresie EGFR, UP-II imunohistochemicky vyšetrili HE, PAP, CK 7 opäť pomocou OV-TL12/30 a CK 20 testom IT-Ks20.8 Biogenex.

Imunomagnetická separácia buniek

Päť ml periférnej krvi bolo použitých na imunomagnetickú separáciu buniek pomocou CELLection™ Epithelial Enrich kit (Invitrogen Dynal AS, Oslo, Norway) podľa návodu od výrobcu. Obohatené vzorky boli použité na detekciu epitelových nádorových buniek a imunocytochemické vyšetrenia. 400 µl bunkovej suspenzie bolo centrifugovaných na sklenených doštičkách pokrytých poly-L-lyzínom počas 3 min pri 1 000 otáčkach za minútu. Po odstránení väčšiny supernatantu boli doštičky znova centrifugované počas 1 min pri 2 500 otáčkach za min. Po vyschnutí pri izbovej teplote,

ktoré trvalo 30–60 min, boli doštičky vystavené pôsobeniu konjugovanej protilátky – AE1/AE3. Potom boli nádorové bunky vizualizované v reakcii s alkalickou fosfatázou.

Izolácia RNA

Na genetickú analýzu bolo použitých 2 ml periférnej krvi odobratej pred a do jednej hodiny po operačnom zákroku, imunomagneticky separované bunky a nádorové tkanivo odobraté počas samotného chirurgického zákroku. Krvné vzorky (2 ml), separované bunky (celý výťažok separácie) a nádorové tkanivo (75 mg) boli ihneď použité na izoláciu RNA s pomocou RNeasy® Total RNA Isolation System (Promega Corp., Madison, WI, USA) podľa návodu od výrobcu.

RT-PCR

Celková RNA (100 ng) izolovaná z krvi zo separovaných buniek a nádorového tkaniva bola reverzne prepísaná do cDNA s pomocou ImProm-II™ Reverse Transcription System (Promega Corp. Madison, WI, USA). RT prebiehala v reakčnom objeme 20 µl s nasledovným zložením: 1x ImProm-II™ Reaction Buffer, 0,5 µg Random Primer, 6 mM MgCl₂, 0,5 mM dNTP, 20 U rekombinantného RNasin® Ribonuclease Inhibitor a 1 µl ImProm-II™ Reverznej Transkriptázy. Na odhalenie prípadnej DNA kontaminácie vzoriek bola pri RT vždy použitá negatívna kontrola bez reverznej transkriptázy.

V získanej cDNA sme kvalitatívne analyzovali expresiu génov pre UP-II a EGFR pomocou metodiky PCR. Expresia prevádzkového génu (housekeeping gene) β-aktínu bola použitá ako interná kontrola úspešnosti prepisu RNA a následnej výťažnosti PCR. PCR prebiehala v reakčnom objeme 50 µl s nasledovným zložením: 1x PCR buffer, 0,2 mM dNTP (Jena Bioscience), 0,1 µM každého priméru a 4 U DyNAzyme II polymerázy (Finnzymes, Espoo, Finland). Na detekciu expresie jednotlivých génov sme použili dvojice primérov, ako boli popísané v práci Gazzaniga et al [6]: (a) β-aktín upstream, 5'-TTAGCTGTGCTCGCTACTCTCTC-3' a β-aktín downstream, 5'-GTGGATTGATGAAACCCAGACACA-3'; (b)

EGFR upstream, 5'-CTTCTTGACGCGA-TACAGCTC-3' a EGFR downstream 5'-ATGCTCCAATAAATTCAGTGC-3'; (c) UP-II upstream 5'-AACATCTCAAGCCTCTCTGGTCTG-3' a UP-II downstream 5'-TGTGGACATTGGGATCTCTCTGCTG-3'. Teplotný profil PCR bol: počiatočná denaturácia 95 °C na 2 min nasledovaná 35 cyklami 94 °C na 1,5 min, 62 °C na 30 s a 72 °C na 2 min. Konečná elongácia bola pri 72 °C predĺžená na 4 min. Produkty PCR boli elektroforeticky analyzované na 2 % agarózovom géli. Veľkosti PCR produktov jednotlivých génov boli nasledovné: β-aktín 168 bp, UP-II 322 bp a EGFR 441 bp.

Štatistická analýza

Demografické údaje sú uvádzané v tvare priemer ± smerodajná odchýlka. Na porovnanie výsledkov expresie jednotlivých génov vo vzorkách pred a po operačnom zákroku sme použili párový test podľa Liddella.

Štatistickým programom na vyhodnotenie bol balík Arcus QuickStat Biomedical Version 1.1, build 137 (StatsDirect Ltd., UK). Za signifikantné bolo považované $P < 0,05$.

Zo 43 pacientov boli 35 pacienti sledovaní v období 2–117 mesiacov s priemerom 30 mesiacov. Ostatní sa nezúčastňovali na kontrolnom vyšetrení na našom pracovisku. Bez recidívy TTC bolo 15 pacientov a recidívu malo 20 pacientov.

Štúdia sa uskutočnila so súhlasom etickej komisie a od každého pacienta bol pred odberom vzoriek, krvi a tkaniva, získaný informovaný súhlas.

Časť biologického materiálu bola znehodnotená transportom, preto bola vyradená z vyšetrenia a z tohto dôvodu sa porovnávali nerovnaké skupiny vzoriek pacientov. Z finančných dôvodov chýbalo použitie pozitívnych a negatívnych kontrol. Metodicky išlo o jednoduché vyhodnotenie daného klinického súboru postupne liečených pacientov s TTC nádormi tak, ako prichádzali na urologickú kliniku.

Výsledky

Expresia β-aktínu bola zistená vo všetkých vyšetrených vzorkách TCC tkaniva s použitím RT-PCR metódy detekcie ex-

Tab. 3. Expresia génov pre EGFR a UP-II.

Gén	Vzorka expresia	Separované bunky		Krv		Tkanivo
		pred OP	po OP	pred OP	po OP	
EGFR	poz.	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	24 (68,6 %)
	neg.	19 (100 %)	19 (100 %)	32 (100 %)	32 (100 %)	11 (31,4 %)
		P*		P*		
UP-II	poz.	1 (5,3 %)	0 (0 %)	2 (6,3 %)	3 (9,4 %)	19 (54,3 %)
	neg.	18 (94,7 %)	19 (100 %)	30 (95,7 %)	29 (90,6 %)	16 (45,7 %)
		P > 0,9999		P > 0,9999		

P* = úplne rovnaká expresia génov pred a po operácii, OP = operácia, EGFR = epidermal growth factor receptor (receptor pre epidermálny rastový faktor), UP-II = uroplakín 2

Tab. 4. Invázia TCC pri histopatologickom vyšetrení (n = 43).

Typ	Počet	(%)
L+V+P	3	(7,0)
L+V	1	(2,3)
L	6	(14,0)
V	1	(2,3)

L = endolymfatická invázia, V = intravaskulárna invázia, P = perineurálna invázia

Tab. 5. Vyšetrenie separovaných buniek z periférnej krvi pred a po operácii farbením HE a podľa PAP a na CK-7, CK-20 (n = 40).

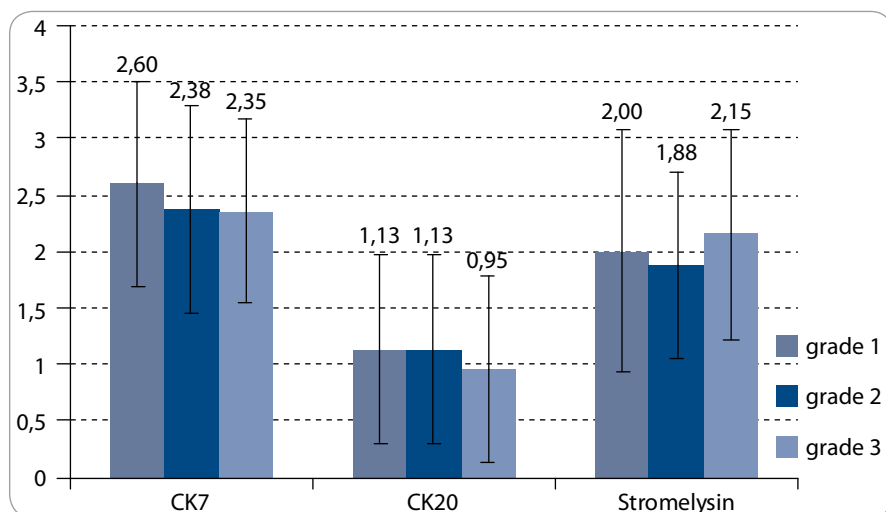
Kategória	Pred operáciou		Po operácii	
	pozitivita	negativita	pozitivita	negativita
HE	0	40	0	40
PAP	0	40	1	39
CK-7	1	39	0	40
CK-20	0	40	0	40

0 = negatívny; 1 = pozitívny, HE = farbenie hematoxylínom-eozínom, PAP = farbenie podľa Papanicolaou, CK-7 = cytokeratín 7, CK-20 = cytokeratín 20

presie génov, čo svedčí o 100% úspešnosti použitej metódy. EGFR a UP-II boli exprimované u 24 z 35 (68,6%), resp. u 19 z 35 (54,3%) vzoriek TCC. V našom prípade testy nepreukázali významné zmeny expresie génov pre EGFR a UP-II v periférnej krvi a v imuno-separovaných bunkách pacientov pred a po operačnom zákroku. EGFR nebol ex-

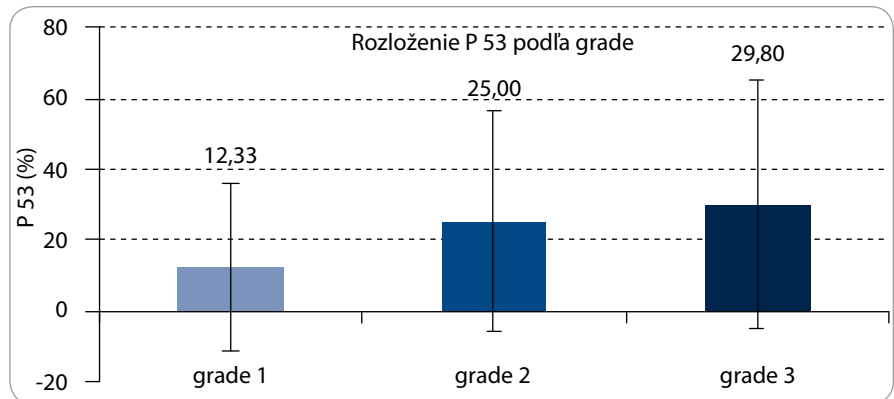
primovaný v žiadnej vzorke krvi ani u imuno-separovaných buniek. UP-II bol exprimovaný v 1 z 19 (5,3%) vzoriek imuno-separovaných buniek získaných pred operáciou, ale v žiadnej vzorke zo vzoriek imuno-separovaných buniek získaných po operácii (P < 0,9999). Expresia UP-II bola detegovaná u 2 z 32 (6,3%) vzoriek krvi odobratých pred opera-

ciou a v 3 z 32 (9,4%) vzoriek krvi odobratých do jednej hodiny po operačnom zákroku (P < 0,9999) (tab. 3). U 11 zo 43 (25,6%) pacientov sa pri histopatologickom vyšetrení zistila invázia TCC, z toho: u 1 intravaskulárna, u 6 endolymfatická, u 1 intravaskulárna a endolymfatická a u 3 intravaskulárna, endolymfatická a perineurálna (tab. 4). Vyšetrenie separovanej krvi pred a po operácii farbením HE a PAP a na CK-7, CK-20 bolo takmer vo všetkých vzorkách negatívne (tab. 5). Signifikantný vzťah medzi grade a expresiou p53 v nádorovom tkanive svedčiacom o agresivite a malígnom potenciáli nádoru sa nenašiel (graf 2). Expresia Ki-67 (graf 3) bola u pacientov s G3 (31,15%) signifikantne vyššia ako u pacientov s G1 (7,53%) (p < 0,01). Tab. 6 dokumentuje vyšetrenie bioptického materiálu pri histopatologickom vyšetrení TCC na CK-7, CK-20 a stromelysin s pozitivitou v 97,7%, 74,4% a 97,7% (graf 1). V tab. 7 je cytologické vyšetrenie moču s pozitívnym alebo suspektým nálezom u 19 z 38 (50%) pacientov, čo koreluje s vyšším grade G3 u 20 zo 43 (46,5%) pacientov.

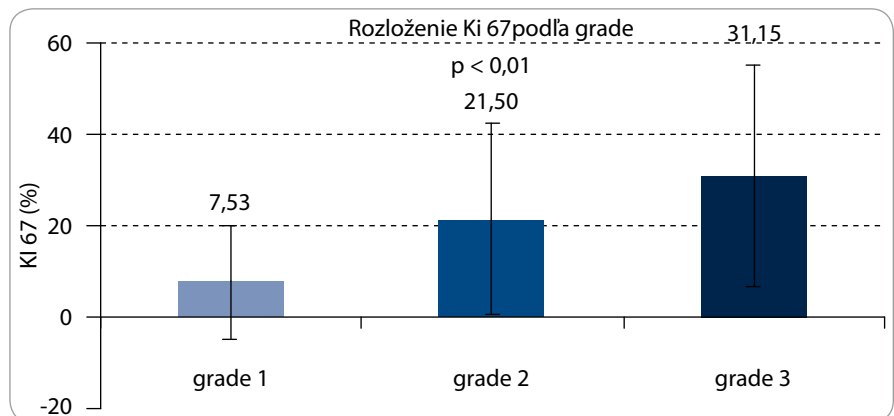

Graf 1. Grafické vyjadrenie vzťahu medzi grade a CK-7, CK-20 a stromelysinom pri imunochemickom vyšetrení bioptického materiálu. Pozitivita v rozsahu 0–3+ (n = 43).

Diskusia

Pretože UP, špecifické transmembránové proteíny, sú prítomné len v bunkách urotelu, detekcia génovej expresie UP v krvi pomocou RT-PCR môže predstavovať dôležitú informáciu pre diagnostiku a terapiu TCC [7,8]. Vďaka tomu, že UP sú vysoko konzervované a dobre exprimované v normálnych aj TCC bunkách, sú vhodným kandidátom pre použitie ako diagnostický marker na detekciu CNB u pacientov s TCC [9–11]. Metódu RT-PCR možno využiť k stanoveniu expresie CK-20 v bunkách separovaných z moču pacientov s TTC močového mechúra [12–14], ako aj z tkaniva tumoru, normálneho urotelu, z výplachu mechúra [15,16] či z periférnej krvi, kostnej drene a lymfatických uzlín [17–19]. Podobne ako u našich pacientov, aj iní autori potvrdili, že detekcia EGFR pozitívnych buniek samotných alebo v kombinácii s UP mala nižšiu hodnotu ako pri kombinácii UP Ia/UP II [20]. Detekcia CNB u pacientov s MTS TCC a non MTS TCC pomocou metódy CellSearch Assay bola u 8 zo 14 (57,1 %) pacientov so vzdialenými MTS, ale u žiadneho z pacientov s non MTS TCC [21]. V inej štúdii pacientov s MTS TCC boli CNB detekované u 14 z 33 (44 %, 95 %, CI od 27–59 %). Väčšia záchytnosť CNB bola pozorovaná u pacientov s väčším počtom MTS. Metóda by mohla byť využitá na monitorovanie odpovede na chemoterapiu [22]. Napriek tomu pozitívny výsledok detekcie CNB u pacientov neznamena automaticky prítomnosť vzdialených MTS, avšak prítomnosť týchto buniek v krvnom obehú môže naznačovať buď nekompletnú eradikáciu nádorového tkaniva, alebo možnú existenciu vzdialených MTS aj u pacientov s klinicky nepreukázaným reziduálnym nádorom [23]. Predpokladali sme, že množstvo CNB v periférnej krvi sa zvyšuje u pacientov s pokročilejším pTNM štádiom, najmä pri infiltrujúcich a MTS nádoroch, pri vyššom stupni dediferenciácie nádorových buniek (grade) s pozitívnou cytológiou v moči alebo pri histopatologicky dokázanej endolymfatickej, intravaskulárnej, perineurálnej invázii, či pri dôkaze niektorých antigénov, ktoré svedčia o malignom potenciáli nádoru. Guzzo et al [24] vyšetrili 43 pacientov s TCC močového



Graf 2. Grafické vyjadrenie vzťahu medzi grade a p53 (%) pri imunohistochemickom vyšetrení biopsického materiálu (n = 43).



Graf 3. Grafické vyjadrenie vzťahu medzi grade a Ki-67 (%) pri imunohistochemickom vyšetrení biopsického materiálu (n = 43).

Tab. 6. Imunohistochemické vyšetrenie biopsického materiálu pri histopatologickom vyšetrení na CK-7, CK-20, stromelysin, Ki 67 (%), p53 (%). Pozitivita v rozsahu 0–3+ (n = 43).

Pozitivita	CK-7 (%)	CK-20 (%)	Stromelysin (%)
0	1 (2,3)	11 (25,6)	1 (2,3)
1+	7 (16,3)	21 (48,8)	15 (34,9)
2+	7 (16,3)	9 (20,9)	8 (18,6)
3+	28 (65,1)	2 (4,7)	19 (44,2)

0 = negatívny nález; 1+ až 3+ : stúpajúca intenzita expresi

mechúra pred radikálnou cystektómiou a detegovali CNB v periférnej krvi iba u 9 (21 %) pacientov. Prítomnosť CNB v periférnej krvi spoľahlivo nepredpovedala extravezikálne šírenie nádoru alebo MTS postihnutie lymfatických uzlín ($\geq$ pT3 alebo +LU: $p = 0,576$) s tým, že senzitivita (27 %), špecifita (88 %) a pozitívna predpovedaná hodnota (78 %) boli nízke. Preto sa CNB nezdali byť klinicky užitočným parametrom pre usmernenie

terapeutického rozhodnutia u pacientov s menej pokročilými TTC nádormi močového mechúra ako cT2 ($\leq$ cT2).

Zistenie, že pacient má pozitívny výsledok analýzy CNB v periférnej krvi pred operáciou môže ovplyvniť rozhodnutie, ktoré sa bude týkať samotného operačného výkonu, jeho modality a výberu a niekedy aj indikácie systémovej chemoterapie. V našej klinickej praxi sme sa stretli s prípadmi, keď u pacienta s pre-

Tab. 7. Cytologické vyšetrenie moču u pacientov, n = 38 (%).

	Počet (%)
negatívne	19 (50)
pozitívne	10 (26,3)
suspektné	9 (23,7)
spolu	38 (100)

doperačne klinicky nepreukázanými MTS sa do šiestich mesiacov objavili vzdialené MTS, pričom rozsiahla operácia nepredĺžila život pacienta. Informácia o prítomnosti či neprítomnosti CNB u pacientov by mohla byť včasným indikátorom systémovej liečby.

V našej štúdii sme mali minimálne 7 pacientov v štádiu pT3-4 a 20 pacientov s grade G3 (tab. 1), s endolymfatickou a intravaskulárnou inváziou (tab. 4) a s dôkazom CK-7, CK-20 a stromelysinu či Ki-67 alebo p53 v nádorovom tkanive, u ktorých sme eventuálnu prítomnosť CNB v periférnej krvi oprávnenne predpokladali. U väčšiny pacientov sme urobili TUR (29–67,4%) tumoru s definitívnym ošetrením a iba u 10 radikálnejší výkon (tab. 2). Analyzovali sme expresiu potenciálnych markerov (UP-II a EGFR) CNB u pacientov s TCC. Skúmali sme, či by chirurgický zákrok so sebou mohol priniesť riziko výsevu nádorových buniek. Preto sme využili analýzu CNB v periférnej krvi pred a po operačnom výkone na zistenie tejto eventuality. V skupine našich pacientov sme však nezistili signifikantné rozdiely v expresii UP-II a EGFR a ani pri ostatných ukazovateľoch pred operáciou a po operácii a ani v imuno-separovaných bunkách, ani v krvných vzorkách. Aj iní autori na menšej skupine vyšetrených pacientov usúdili, že prítomnosť CNB korelovala s pokročilým štádiom ochorenia, ale u žiadneho pacienta, u ktorého nenašli CNB pred ope-

rácii sa CNB neobjavili v priebehu operácie – cystektómie [25]. V našej zostave pacientov s prevažne nižším pTNM štádiom ochorenia sme neboli schopní zachytiť CNB, vrátane pacientov s pT4 a ani chirurgické výkony nevedli k rozsevu nádorových buniek.

Záver

Výsledky našej pilotnej štúdie ukazujú, že u pacientov s nižšou pTNM klasifikáciou bolo praktické použitie monitoringu CNB problematické a využitie detekcie CNB v praxi si vyžaduje ďalšie systematické štúdium v homogénnejšej skupine pacientov.

Literatúra

1. Nezos A, Pissimisis N, Lembessis P et al. Detection of circulating tumor cells in bladder cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(3): 272–279.
2. Desgrandchamps F, Teren M, Dal Cortivo L et al. The effect of transurethral resection and cystoprostatectomy on dissemination of epithelial cells in the circulation of patients with bladder cancer. *Br J Cancer* 1999; 81(5): 832–834.
3. Ghossein RA, Bhattacharya S. Molecular detection and characterization of circulating tumor cells and micrometastases in prostatic, urothelial, and renal cell carcinomas. *Semin Surg Oncol* 2001; 20(4): 304–311.
4. Hirata H, Hisatomi H, Kawakita M et al. Genetic detection for hematogenous micrometastasis in patients with various types of malignant tumor using Uroplakin II derived primers in polymerase chain reaction. *Oncol Rep* 2003; 10(4): 963–966.
5. Kinjo M, Okegawa T, Horie S et al. Detection of circulating MUC7-positive cells by reverse transcription-polymerase chain reaction in bladder cancer patients. *Int J Urol* 2004; 11(1): 38–43.
6. Gazzaniga P, Gandini O, Giuliani L et al. Detection of epidermal growth factor receptor mRNA in peripheral blood: a new marker of circulating neoplastic cells in bladder cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7(3): 577–583.
7. Lu JJ, Kakehi Y, Takahashi T et al. Detection of circulating cancer cells by reverse transcription-polymerase chain reaction for uroplakin II in peripheral blood of patients with urothelial cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6(8): 3166–3171.
8. Yuasa T, Yoshiki T, Isono T et al. Expression of transitional cell-specific genes, uroplakin Ia and II, in bladder cancer: detection of circulating cancer cells in the peripheral blood of metastatic patients. *Int J Urol* 1999; 6(6): 286–292.
9. Yuasa T, Yoshiki T, Tanaka T et al. Expression of uroplakin Ib and uroplakin III genes in tissues and peripheral blood of patients with transitional cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89(9): 879–882.

10. Yuasa T, Yoshiki T, Isono T et al. Molecular cloning and expression of uroplakins in transitional cell carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2003; 539(Pt A): 33–46.
11. Okegawa T, Kinjo M, Ntahara K et al. Value of reverse transcription polymerase chain assay in peripheral blood of patients with urothelial cancer. *J Urol* 2004; 171(4): 1461–1466.
12. Buchumensky V, Klein A, Zemer R et al. Cytokeratin 20: a new marker for early detection of bladder cell carcinoma? *J Urol* 1998; 160(6 Pt 1): 1971–1974.
13. Klein A, Zemer R, Buchumensky V et al. Expression of cytokeratin 20 in urinary cytology of patients with bladder carcinoma. *Cancer* 1998; 82(2): 349–354.
14. Inoue T, Nakanishi H, Inada K et al. Real time reverse transcriptase polymerase chain reaction of urinary cytokeratin 20 detects transitional cell carcinoma cells. *J Urol* 2001; 166(6): 2134–2141.
15. Retz M, Lehmann J, Röder C et al. Cytokeratin-20 reverse-transcriptase polymerase chain reaction as a new tool for the detection of circulating tumor cells in peripheral blood and bone marrow of bladder cancer patients. *Eur Urol* 2001; 39(5): 507–515.
16. Christoph F, Müller M, Schostak M et al. Quantitative detection of cytokeratin 20 mRNA expression in bladder carcinoma by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Urology* 2004; 64(1): 157–161.
17. Fujii Y, Kageyama Y, Kawakami S et al. Detection of disseminated urothelial cancer cells in peripheral venous blood by a cytokeratin 20-specific nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90(7): 753–757.
18. Gudemann CJ, Weitz J, Kienle P et al. Detection of hematogenous micrometastases in patients with transitional cell carcinoma. *J Urol* 2000; 164(2): 532–536.
19. Ribal MJ, Mengual L, Marín M et al. Molecular staging of bladder cancer with RT-PCR assay for CK 20 in peripheral blood, bone marrow and lymph nodes: comparison with standard histological staging. *Anticancer Res* 2006; 26(1A): 411–419.
20. Osman I, Kang M, Lee A et al. Detection of circulating cancer cells expressing uroplakins and epidermal growth factor receptor in bladder cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 111(6): 934–939.
21. Naoe M, Ogawa Y, Morita J et al. Detection of circulating urothelial cancer cells in the blood using the Cell-Search system. *Cancer* 2007; 109(7): 1439–1445.
22. Gallagher DJ, Milowsky MI, Ishill N et al. Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(2): 305–308.
23. Li SM, Zhang ZT, Chan S et al. Detection of circulating uroplakin-positive cells in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 1): 931–935.
24. Guzzo TJ, McNeil BK, Bivalacqua TJ et al. The presence of circulating tumor cells does not predict extravesical disease in bladder cancer patients prior to radical cystectomy. *Urol Oncol*. Epub ahead of print.
25. Karl A, Tritschler S, Hofmann S et al. Perioperative search for circulating tumor cells in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Eur J Med Res* 2009; 14(11): 487–490.

Možnosti a výsledky chirurgické léčby plicních metastáz světlobuněčného (konvenčního) renálního karcinomu

Pulmonary Metastases of the Clear Cell (Conventional) Renal Cell Carcinoma – Options and Results of Surgical Treatment

Vodička J.¹, Špidlen V.¹, Šimánek V.¹, Šafránek J.¹, Fichtl J.¹, Mukenšnabl P.², Fínek J.³, Roušarová M.⁴

¹ Chirurgická klinika, LF UK a FN v Plzni

² Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN v Plzni

³ Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN v Plzni

⁴ Národní onkologický registr, FN v Plzni

Souhrn

Východiska: V době stanovení diagnózy se až u jedné třetiny nemocných se světlobuněčným (konvenčním) renálním karcinomem jedná o metastatické onemocnění a u poloviny pacientů s lokalizovanou nemocí dojde v budoucnu k její další progresi, kdy plíce jsou pak nejčastěji postiženým orgánem. I přes zjevné pokroky cílené biologické léčby zůstává radikální chirurgická léčba orgánových, především pak plicních metastáz tohoto nádoru oprávněným postupem s kvalitními výsledky. **Cíl:** Retrospektivní analýza souboru nemocných operovaných pro plicní metastázy světlobuněčného renálního karcinomu v období devíti let. **Materiál a metoda:** V letech 2001–2009 bylo na pracovišti autorů operováno 13 nemocných, z toho 9 mužů, průměrného věku 65 let. K operaci byli indikováni výhradně pacienti, u kterých byl nádor ledviny radikálně odstraněn, dále nebyly přítomny jiné extrapulmonální metastázy, plicní metastázy se jevily dle předoperačních vyšetření radikálně odstranitelné co do počtu i lokalizace, a benefit operace převyšoval její rizika. U 9 pacientů se jednalo o solitární metastázy, u zbývajících pak o vícečetné, 2 nemocní měli postižení oboustranné. Medián bezpříznakového období od nefrektomie činil v souboru 28 měsíců. **Výsledky:** Celkem bylo provedeno 11 jednostranných a 2 oboustranné operační výkony v jedné či ve dvou dobách. Nejčastějším typem operace byly klínovité plicní resekce (7 výkonů). Celkem bylo radikálně resekováno 23 metastáz. Perioperační morbidita dosáhla 15,4 %, mortalita byla nulová. Po metastazektomii dosud přežívá 53,8 % operovaných, medián přežití činí 24,3 měsíce. Třileté přežití v souboru činilo 66 %, pětileté pak 53 %. Pět pacientů (38,5 %) žije po metastazektomii bez progresu nemoci, medián je 8,8 měsíce. **Závěr:** Dosažené výsledky potvrzují pozitivní roli metastazektomie v léčbě plicních metastáz světlobuněčného (konvenčního) renálního karcinomu. Dlouhodobé přežívání po plicní metastazektomii můžeme očekávat u metastáz solitárních, metachronních, malé velikosti, při DFI > 1 rok od nefrektomie, při absenci nádorového postižení spádových lymfatických uzlin a R0 resekci.

Klíčová slova

světlobuněčný renální karcinom – metastáze – plíce – metastazektomie

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. Josef Vodička, Ph.D.
Chirurgická klinika
LF UK a FN v Plzni
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vodicka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 1. 2011
Přijato/Accepted: 1. 3. 2011

Summary

Backgrounds: At the diagnosis, up to one third of patients with clear cell (conventional) renal cell carcinoma have metastases, and the disease will progress in a half of patients with localized disease; the lungs are the most frequently affected organ. Despite clear advances in targeted biological treatment, radical surgery of organ, mainly pulmonary, metastases is a justified treatment approach with good results. **Aim:** A nine-year retrospective analysis of patients with clear cell renal cell carcinoma undergoing surgical treatment of pulmonary metastases. **Materials and Methods:** At our centre, 13 patients with the mean age of 65 years, 9 of which were men, underwent surgical treatment between 2001 and 2009. Surgery was only indicated in patients after renal tumour resection without extrapulmonary metastases in whom presurgical assessment suggested that the pulmonary metastases were resectable (with respect to their number and location) and in whom the benefits of performing the surgery outweighed any potential risks. Metastases were solitary in 9 patients and multiple in the rest, 2 patients had bilateral involvement. Median disease-free interval following nephrectomy was 28 months. **Results:** A total of 11 unilateral and 2 bilateral resections were performed during one or two surgical operations. Most frequently, wedge resection was performed (7 patients). A total of 23 metastases were resected. Perisurgical morbidity was 15.4%, zero mortality. Of those undergoing metastasectomy, 53.8% are still surviving with a median survival of 24.3 months. Three-year survival in the sample was 66%, 5-year survival was 53%. Five patients (38.5%) have had no disease progression for a median of 8.8 months. **Conclusion:** Our results confirm the positive role of metastasectomy in the treatment of pulmonary metastases of clear cell (conventional) renal cell carcinoma. Long-term survival after pulmonary metastasectomy might be expected in patients with solitary metachrone small metastases with DFI after nephrectomy > 1 year, without tumour involvement of the relevant lymph nodes and R0 resection.

Key words

clear cell renal cell carcinoma – metastasis – lung – metastasectomy

Úvod

Maligní nádory ledvin tvoří přibližně 1–3 % všech zhoubných nádorů, přičemž světlobuněčný (konvenční) renální karcinom představuje 70 % z těchto ledvinových neoplazií. Dvakrát častěji postihují muže než ženy, jejich incidence u nás v posledních letech trvale narůstá a je nejvyšší v Evropě, mortalita přesahuje 40 %. V době stanovení diagnózy se až u jedné třetiny nemocných jedná o metastatické onemocnění a u poloviny pacientů s lokalizovanou nemocí dojde v budoucnu k její další progresi, kdy plíce bývají nejčastěji postiženým orgánem [1–3]. Do doby zavedení cílené biologické léčby byla terapie disseminovaného karcinomu ledviny pro jeho chemo- a radiorezistenci velice svízelná. Nicméně i přes zjevné pokroky, jež tato metodika přinesla, zůstává radikální chirurgická léčba orgánových, především pak plicních metastáz oprávněným postupem s kvalitními výsledky [3–8]. Cílem následujícího sdělení je retrospektivní analýza souboru nemocných opeřovaných pro plicní metastázy světlobuněčného renálního karcinomu v období devíti let.

Materiál a metoda

V letech 2001–2009 jsme chirurgicky léčili 13 nemocných s plicními metastázami světlobuněčného renálního

karcinomu. K operaci byli indikováni výhradně pacienti, u kterých byl nádor ledviny radikálně odstraněn, dále nebyly přítomny jiné extrapulmonální metastázy, plicní metastázy se jevíly dle předoperačních vyšetření radikálně odstranitelné co do počtu i lokalizace a benefit operace převyšoval její rizika. U vícečetného postižení jsme si a priori nestanovovali maximální možný počet odstranitelných metastáz, rozhodovali jsme se individuálně, případ od případu. Šest nemocných (46,2 %) podstoupilo před metastazektomií adjuvantní onkologickou léčbu radikálně chirurgicky léčeného primárního nádoru.

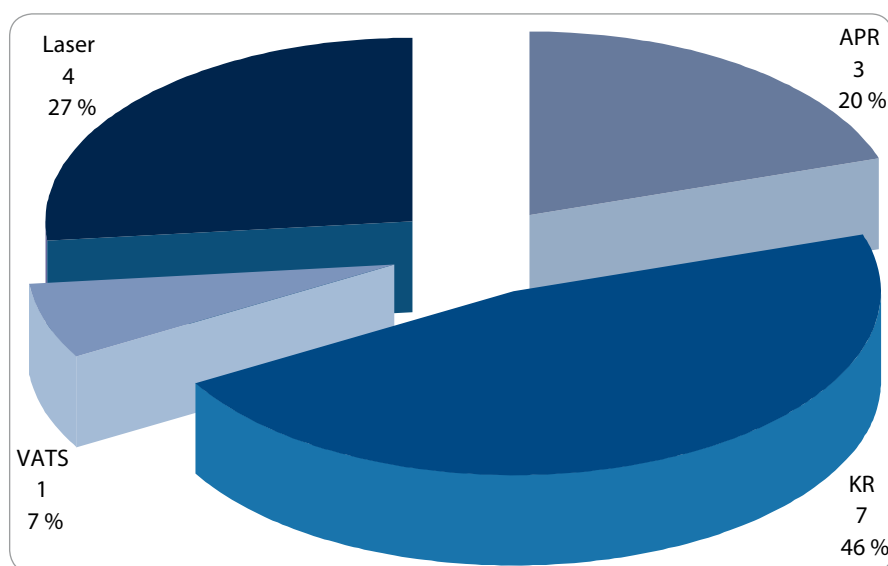
Soubor tvořilo 9 mužů (69,2 %) a 4 ženy (30,8 %) průměrného věku 65 let při krajních hodnotách 49 a 77 let (medián 71 let). Ve skupině mužů byl průměrný věk 68 let (medián 72; interval 54–77), ve skupině žen 58,5 roku (medián 56; interval 49–73).

U 9 pacientů (69,2 %) se jednalo o solitární metastázy, u zbývajících pak o vícečetné, 2 nemocní (15,4 %) měli postižení oboustranné. Předoperační histologické či cytologické ověření metastatických ložisek nebylo striktně vyžadováno. K jejich diagnostice byly použity standardní vyšetřovací metody pro chirurgická onemocnění plic, tj. výpočetní tomografie (CT) samostatně či v kombinaci s pozitronovou emisní to-

mografií (PET/CT), fibrobronchoskopie apod.

Operačním přístupem byla buď posterolaterální torakotomie, nebo videotorakoskopie. Rozsah výkonu se odvíjel především od lokalizace a dále pak od počtu resekováných ložisek. Za dostatečné z hlediska onkologické radikality jsme považovali odstranění metastázy s bezpečnostním lemem 5 mm zdravé tkáně po obvodu ložiska. Konkrétními typy prováděných výkonů byly v případě otevřených operací anatomické plicní resekce, jež zahrnovaly lobektomie a bilobektomie, dále neanatomické plicní resekce, tj. klínovité neboli limitované, a precizní laserové excize pomocí Nd:YAG laseru MY 40 1.3 o vlnové délce laserového paprsku 1 318 nm. Během miniinvasivní operace jsme metastatické ložisko odstranili klínovitou resekci pomocí endostapleru.

V uvedeném souboru jsme pomocí Kaplan-Meierovy metody odhadu distribuční funkce přežití sledovali celkové přežití, resp. disease free interval (DFI) od metastazektomie, a také čas od primární operace do metastazektomie. Další statistické parametry nebyly s ohledem na malou velikost souboru hodnoceny. Statistická analýza byla provedena s užitím software STATISTICA 9.0. Pro měřené parametry v souboru byly počítány statistické deskriptivní údaje.



Graf 1. Typy a počty operačních výkonů.

APR – anatomické plicní resekce, KR – klínovitá plicní resekce, Laser – precizní laserové excize, VATS – videotorakoskopické a videoasistované resekce.

Výsledky

Medián disease free intervalu od operace primárního nádoru činil v souboru 28 měsíců. Všichni nemocní podstoupili chirurgickou léčbu plicních metastáz, která zahrnovala 11 jednostranných (84,6%) a 2 oboustranné operační výkony (15,4%), jež byly provedeny vždy ve dvou dobách. Celkem tedy bylo provedeno 15 zákroků u 13 nemocných. Operačním přístupem byla při těchto výkonech jedenkrát (6,7%) videotorakoskopie a 14krát (93,3%) posterolaterální torakotomie. Konkrétní typy a počty operačních výkonů ukazuje graf 1. Celkem bylo radikálně resekováno 23 me-

tastáz, nejvyšší počet ložisek odstraněných u jednoho operovaného byl šest. Velikost metastáz se pohybovala v rozmezí 3–65 mm při mediánu 16 mm. Definitivní pooperační histologie potvrdila u všech odstraněných ložisek předoperační předpoklad metastázy světlobuněčného renálního karcinomu.

Součástí 7 operací (46,7%) byl odběr hilových a mediastinálních lymfatických uzlin, ve 4 případech formou samplingu, u 3 nemocných byla provedena ipsilaterální systematická mediastinální lymfadenektomie (SMLA). Ani v jednom z provedených odběrů nebyly v odstraněných lymfatických uzlinách proká-

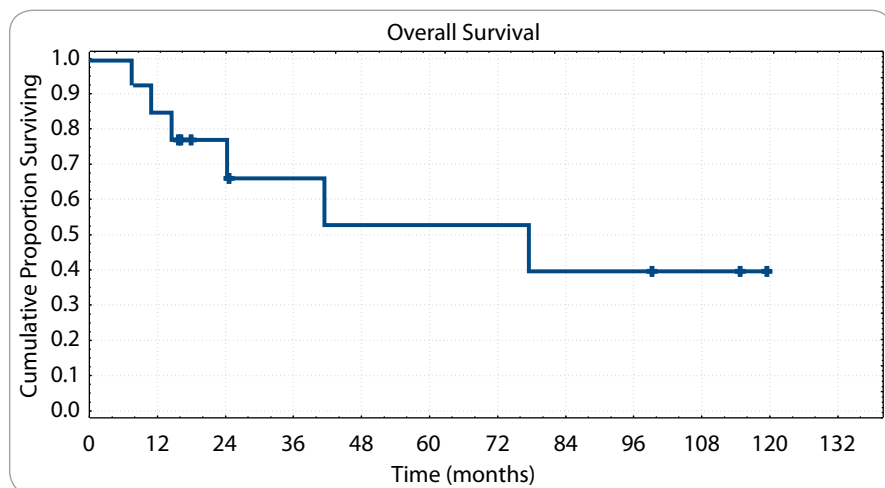
zány metastázy zhoubného ledvinového nádoru.

Peroperační rušivou příhodou jsme neměli, pooperačně jsme u jedné nemocné zaznamenali chylotorax, jako komplikaci SMLA, který ustoupil při dočasné parenterální nutrici, a u dalšího nemocného jsme byli nuceni založit drenáž empyému operované pleurální dutiny. Souhrnně dosáhla morbidita 15,4% (2 pacienti). V souvislosti s operačním výkonem nikdo z nemocných v intervalu třiceti dnů nezemřel. Průměrná doba pooperační hospitalizace činila 8,4 dne. Sedm pacientů (53,8%) podstoupilo po metastazektomii další onkologickou léčbu.

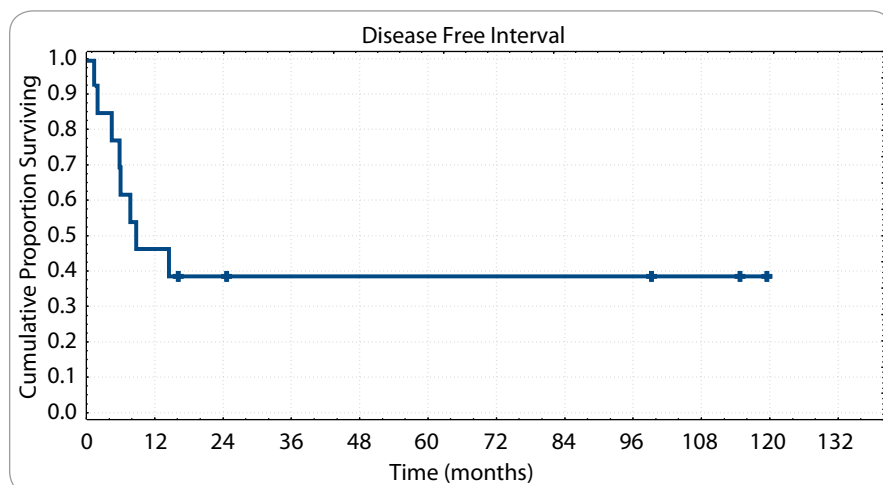
Sledování souboru pro potřeby statistického hodnocení bylo ukončeno k 31. 12. 2010, medián sledování činil 24,3 měsíce (7,7–119,5). K tomuto datu přežívalo 7 operovaných (53,8%) při mediánu přežití 77,5 měsíce. Třileté přežití v souboru dosáhlo 66%, pětileté pak 53% (graf 2). Pět pacientů (38,5%) žije po metastazektomii bez progresu nemoci, medián DFI je v tomto případě 8,8 měsíce. Bez známek recidivy či progresu nemoci žilo 3 a 5 let od metastazektomie shodně 38,5% pacientů (graf 3). Z 8 nemocných zemřelých či žijících s progresí nemoci došlo pouze u jednoho k recidivě plicních metastáz, u ostatních pak k diseminaci do jiných orgánů.

Diskuze

Indikace k chirurgickému řešení plicních metastáz konvenčního renálního karcinomu by měla být stanovena v konziliu všech zainteresovaných odborníků (hrudní chirurg, onkolog, pneumolog, anesteziolog, radiodiagnostik) s individuálním posouzením každého jednotlivého případu. Obecnými podmínkami této indikace jsou kontrola primárního zhoubného nádoru, absence jiných extrapulmonálních metastáz, možnost radikálního odstranění metastáz z hlediska jejich počtu a lokalizace, a profit pacienta z uvažovaného zákroku [7–9]. Významnou roli v rozhodovacím procesu hraje také odpověď na případnou předcházející onkologickou léčbu. Pokud i přes její podání dochází k progresi nemoci ve smyslu nárůstu především počtu a také velikosti plicních loži-



Graf 2. Celkové přežití po metastazektomii.



Graf 3. Disease free interval po metastazektomii.

sek, pak by neměla být chirurgická léčba indikována, neboť prognóza těchto pacientů není dobrá. Stejně tak by neměli být operováni pacienti s předoperačně prokázaným postižením hilových a mediastinálních lymfatických uzlin [2,10,11]. Zajímavý je názor Assouada citovaný Yanem, který říká, že postižení nitrohruďných lymfatických uzlin u konvenčního renálního karcinomu nemusí být druhotné diseminací z plicních metastáz, ale může jít o šíření nemoci z retroperitonea, dokonce i bez přítomnosti metastatických ložisek v plicích [2]. Proto indikaci metastazektomie při prokazatelné maligní infiltraci retroperitoneálních lymfatických uzlin příliš nedoporučuje. Swanson upozorňuje na význam gradingu primárního nádoru ledviny při zvažování chirurgické léčby plicních metastáz, kdy jeho vysoký stupeň a dále přítomnost sarkomatoidní složky považuje za kontraindikaci operace [8]. Za diskutabilní, opět pro ne zcela dobré výsledky, jsou také považovány metastazektomie vícečetných, resp. oboustranných ložisek, synchronních metastáz a případy časné progresy nemoci po léčbě primárního nádoru (krátký DFI) [2]. Většina autorů tak doporučuje indikovat k chirurgické léčbě především metachronní metastázy světlobuněčného renálního karcinomu v počtu maximálně šesti při bezpříznakovém období alespoň 1 rok od nefrektomie, kdy jsou výsledky metastazektomie nejlepší [3,8,12,13]. Dlužno však podotknout, že tyto podmínky nejsou vždy a všemi striktně dodržovány,

a lze se tak v literatuře setkat i s výrazně radikálnějšími přístupy, jako jsou např. operace synchronních, vícečetných a oboustranných ložisek [14].

Zásadním požadavkem je vždy dosažení resekce R0, neúplné resekce mají výrazně horší prognózu a neměly by být prováděny [8–10,12,15]. V případě plicních metastáz je v této souvislosti dostačující úplné odstranění ložiska spolu s alespoň 5–10 mm širokým bezpečnostním lemlem zdravé tkáně po jeho obvodu. Rozsah nutné resekce plicního parenchymu se řídí počtem a lokalizací metastáz. Pokud lze, pak se snažíme provádět limitované neanatomické resekce (wedge neboli klínovité) při vědomí snahy o maximální šetření zdravé plicní tkáně, rozsáhlejší výkony typu lobektomií, či dokonce pneumonektomií nepřináší lepší dlouhodobé přežívání, z hlediska morbidit jsou výsledky dokonce horší [16]. Navíc takto rozsáhlé resekce limitují případné reoperace při novém výskytu metastáz z důvodu nedostatečné reziduální funkční plicní kapacity. Anatomické plicní resekce přesto v chirurgii plicních metastáz mají své místo, ale pouze u ložisek centrálních či vícečetných, kdy výkon menšího rozsahu není technicky proveditelný či nezaručuje potřebnou onkologickou radikalitu. Vzhledem k výše uvedenému by však měly být zvláště pečlivě zvažovány. Moderní alternativou výrazným způsobem šetřící zdravý plicní parenchym a přitom zajišťující dostatečnou onkologickou radikalitu operace je metoda precizní laserové

excize pomocí Nd:YAG laseru MY 40 1.3, jenž byl speciálně vyvinut pro potřeby plicní onkochirurgie. Tento typ laseru umožňuje provést dokonalou excizi metastázy spolu s potřebným bezpečnostním lemlem i v případě jejího uložení hlouběji v plicním parenchymu, dále odstranit takových ložisek více bez nutnosti anatomické plicní resekce či provést výkony oboustranně [17]. Maximální šetření zdravého plicního parenchymu pak nelimituje při recidivě onemocnění případné reoperace, které jsou také doporučovány [4,8,18].

Stran operačního přístupu je větší nově doporučováno provedení torakotomie s odkazem na nutnost dokonalého palpačního vyšetření plicní tkáně, které má zabránit přehlédnutí případného dalšího dosud neidentifikovaného patologického ložiska [10,18]. Např. Loehe ve své studii našel další metastázy v 17 % provedených operací, Mutsaerts pak u téměř 30 % operovaných, častěji u ložisek vícečetných [19,20]. Miniinvasivní postupy (videotorakoskopie, videoasistované výkony) tak lze při srovnatelných onkologických výsledcích akceptovat jen u vybraných jedinců s metastázami solitárními, metachronními (DFI v řádu let po nefrektomii) a periferními, které byly diagnostikovány pomocí moderních CT přístrojů o vysoké citlivosti [2,15,18,20,21].

Frekvence postižení hilových a mediastinálních lymfatických uzlin nádorovou diseminací je při plicních metastázách popisována v rozmezí 8–33 %, podle Yana dokonce v 50 %, s prokazatelně horším přežíváním [9,11,22]. Přínos SMLA v rámci plicní metastazektomie je v současné době stále zkoumán, nicméně převažuje názor tento postup doporučující. Důvodem je především zpřesnění stagingu, resp. volby adjuvantní onkologické léčby [9,11,18,22,23]. Podle některých studií se ukazuje i možné zlepšení dlouhodobého přežívání, např. u nemocných s předoperačně neidentifikovaným postižením mediastinálních lymfatických uzlin, kterých může být podle Loeheho až 14 % [11,19].

Chirurgická léčba plicních metastáz světlobuněčného renálního karcinomu zcela jednoznačně prodlužuje přežívání takto postižených, přičemž toto přežití

je zřetelně vyšší i ve srovnání s radikální resekcí mimoplicních sekundárních ložisek tohoto nádoru [1,7,8,12]. Metastazektomie je proto většinou považována za optimální metodu jejich léčby [4–6]. Třileté přežití po radikální resekci plicních metastáz konvenčního renálního karcinomu se podle různých pramenů pohybuje nad 60 %, pětileté pak v rozmezí 29–56 % [2–4,7,8]. Nejčastěji uváděnými faktory, které významným způsobem ovlivňují prognózu nemocného, jsou DFI od nefrektomie do vzniku, resp. odhalení metastázy, počet a velikost metastáz, a radikalita jejich resekce. Dlouhodobé přežívání po plicní metastazektomii tak můžeme očekávat u metastáz solitárních, metachronních, malé velikosti, při DFI > 1 rok od nefrektomie, při absenci nádorového postižení spádových lymfatických uzlin a R0 resekci [1–4,6,8,12,13].

Závěr

Pozitivní vliv plicní metastazektomie na dlouhodobé přežívání nemocných s plicní diseminací konvenčního renálního karcinomu je nepochybný. Podmínkou je ale pečlivý výběr nemocných, kteří budou z tohoto postupu profitovat, a který by měl probíhat v širším konziliu příslušných specialistů s individuálním posuzováním každého jednotlivého případu. Zvláště pečlivě by měla být zvažována indikace metastazektomie při postižení vícečetném a oboustranném, resp. při synchronních me-

tastázách či krátkém bezpříznakovém období, kdy lze očekávat horší výsledky. K operaci by neměli být indikováni pacienti s progresí nemoci i přes předchozí onkologickou léčbu. Zásadní je dosažení kompletní resekce patologického ložiska při maximální snaze o šetření zdravé plicní tkáně, které umožní v případě recidivy onemocnění znovu operační řešení, jež je většinou doporučováno. Pro optimální výsledky léčby by pacienti se sekundárními plicními nádory měli být soustřeďováni do specializovaných center poskytujících komplexní onkologickou péči.

Literatura

1. Beneš P. Metastazující karcinom ledviny – současné možnosti léčby. *Urol Praxi* 2010; 11(4): 180–188.
2. Yano T, Shoji F, Maehara Y. Current status of pulmonary metastasectomy from primary epithelial tumors. *Surg Today* 2009; 39(2): 91–97.
3. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ et al. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 2001; 10(1–2): 35–42.
4. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(2): 167–172.
5. Chen F, Fujinaga T, Shoji T et al. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(5): 825–828.
6. Hofmann HS, Neef H, Krohe K et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005; 48(1): 77–81.
7. Kondo H, Okumura T, Ohde Y et al. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(2): 81–85.
8. Swanson DA. Surgery for metastases of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93(2): 150–155.
9. Dominguez-Ventura A, Nichols FC 3rd. Lymphadenectomy in metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2006; 16(2): 139–143.
10. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D et al. ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008; 3(11): 1257–1266.
11. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy: incidence and the effect on prognosis. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (6 Suppl 2): S166–S169.
12. Volkmer BG, Gschwend JE. Value of metastases surgery in metastatic renal cell carcinoma. *Urologe A* 2002; 41(3): 225–230.
13. Hofmann HS, Neef H, Zerkowski HR. Prognostic factors and subsequent indications for surgery in pulmonary metastasis of renal cell carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115: 1429–1431.
14. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. The number of pulmonary metastases: influence on practice and outcome. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (6 Suppl 2): S161–S163.
15. Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 2052–2060.
16. Schnorrer M, Ondruš D, Vichova B et al. Dlouhodobé výsledky chirurgické léčby plicních metastáz u pacientů s germinativními nádory testis. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 104–107.
17. Pereszlenyi A, Rolle A, Koch R et al. Resection of multiple lung metastases – where are the limits? *Bratisl Lek Listy* 2005; 106(8–9): 262–265.
18. Pfannschmidt J, Dienemann H. Current surgical management of pulmonary metastases. *Zentralbl Chir* 2009; 134(5): 418–424.
19. Loehe F, Kobinger S, Hatz RA et al. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(1): 225–229.
20. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S et al. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(1): 230–233.
21. Lin JC, Wiechmann RJ, Szwerz MF et al. Diagnostic and therapeutic video-assisted thoracic surgery resection of pulmonary metastases. *Surgery* 1999; 126(4): 636–641.
22. Ercan S, Nichols FC 3rd, Trastek VF et al. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(5): 1786–1791.
23. Doležel J, Veverková L, Jedlička V et al. Mediastinální lymfadenektomie v chirurgii plicních metastáz. *Rozhl Chir* 2009; 88(5): 259–261.

Využití procalcitoninu v diferenciální diagnostice febrilií u pacientů s mnohočetným myelomem

The Role of Procalcitonin in the Differential Diagnosis of Fever in Patients with Multiple Myeloma

Machálková K., Maisnar V.

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

U pacientů s hematologickými malignitami jsou febrilie relativně častým diferenciálně diagnostickým problémem. V některých situacích je obtížné rozhodnout, zda se jedná o febrilie infekční etiologie, anebo horečku při aktivitě nádorového onemocnění či v souvislosti s podáváním léků. U nemocných s mnohočetným myelomem není typický výskyt teplot v rámci tzv. „B-příznaků“, které dobře známe z diagnostiky pacientů s maligními lymfomy. Nicméně i u pacientů s mnohočetným myelomem se tento paraneoplastický projev, související většinou s výraznou aktivitou onemocnění, může objevit. Spolu s febriliemi často pozorujeme současnou elevaci C-reaktivního proteinu (CRP), který však v této situaci nevypovídá o etiologii teplot. Kromě CRP dnes máme k dispozici další infekční marker, který je původ febrilií schopen odlišit – tím je procalcitonin. V následujícím textu uvádíme tři kazuistiky, které podle nás dostatečně ilustrují význam procalcitoninu u pacientů s mnohočetným myelomem.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – procalcitonin – febrilie – C-reaktivní protein

Summary

Fever and elevated C-reactive protein are frequently found in hematological patients. It is sometimes difficult to distinguish between infectious fever and drug-related or tumour-associated fever. Tumour-related fever is not very common in multiple myeloma (unlike malignant lymphomas). C-reactive protein (CRP) is usually elevated simultaneously with fever and so it cannot be used in differential diagnosis of febrile states. There is another marker that provides information about the origins of the fever – procalcitonin. We present cases of three patients that illustrate the significance of procalcitonin in patients with multiple myeloma.

Key words

multiple myeloma – procalcitonin – fever – C-reactive protein

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. Kateřina Machálková

II. interní klinika
Oddělení klinické hematologie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: machalkovak@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 11. 2010

Přijato/Accepted: 10. 1. 2011

Febrilie asociované s tumorem (tumor-associated fever)

Kazuistika č. 1

69letý muž se léčí s mnohočetným myelomem od srpna 2008 a onemocnění se u něj projevilo vznikem patologické fraktury krčku kosti stehenní vlevo, pro kterou byla provedena totální náhrada kyčelního kloubu. Z resekátu hlavičky femuru byl histologicky prokázán plazmocytom. Dle doplněných vyšetření byla stanovena diagnóza mnohočetného myelomu s produkcí paraproteinu IgG kappa, stadium IIIA dle Durie-Salmona. Dle standardních postupů byly podány čtyři cykly chemoterapie CTD junior (cyklofosamid, thalidomid, dexametazon), kterými bylo dosaženo VGPR (very good partial remission). V dalším kroku byl pacient směřován k autologní transplantaci kostní dřeně, bohužel ještě před jejím provedením došlo k časně extramedulární progresi v oblasti levé kyčle (v místě původní patologické fraktury). Tato progresi onemocnění byla verifikována histologicky, a proto bylo rozhodnuto o podání 4 cyklů režimu s bortezomibem k potlačení aktivity choroby, s následným provedením autologní transplantace. Nicméně ještě před zahájením chemoterapie se u tohoto pacienta objevily teploty provázené nárůstem hodnoty CRP. V prvním kroku byl ambulantně nasazen ciprofloxacin, který však byl zcela bez efektu, a proto byl nemocný přijat na naše oddělení. Při přijetí byla přítomna významná elevace CRP (240 mg/l), pacient trpěl výraznou únavou, nechutenstvím, přetrvávaly vy-

soké teploty, ale byl bez jakýchkoliv jiných známek infekčního onemocnění. Ze zobrazovacích metod byl proveden rentgenový snímek hrudníku a ultrazvuk břicha (obojí negativní), dále ultrazvuk kyčelního kloubu (bez průkazu tekutinové kolekce), byly odebrány kultivace, a to včetně hemokultur, které byly také negativní. Po empirickém nasazení cefoperazonu došlo jen k mírnému poklesu CRP. Odebraná hodnota prokalcitoninu byla ale negativní (0,11 µg/l), což nás vedlo k podezření, že se jedná o neinfekční teploty spojené s aktivitou myelomu. Proto jsme se rozhodli podat za krytí antibiotiky chemoterapii CVD junior (cyklofosamid, bortezomib, dexametazon). Bezprostředně po zahájení léčby teploty zcela ustoupily a během deseti dnů došlo téměř k normalizaci hodnoty CRP (graf 1), současně kompletně odezněla také klinická symptomatologie. Nemocný mohl být propuštěn domů a následně ambulantně absolvoval tři cykly s bortezomibem a poté autologní transplantaci dřeně, kterou bylo dosaženo parciální remise onemocnění. V současnosti je pacient na udržovací terapii thalidomidem, na které bylo prozatím dosaženo VGPR.

Kazuistika č. 2

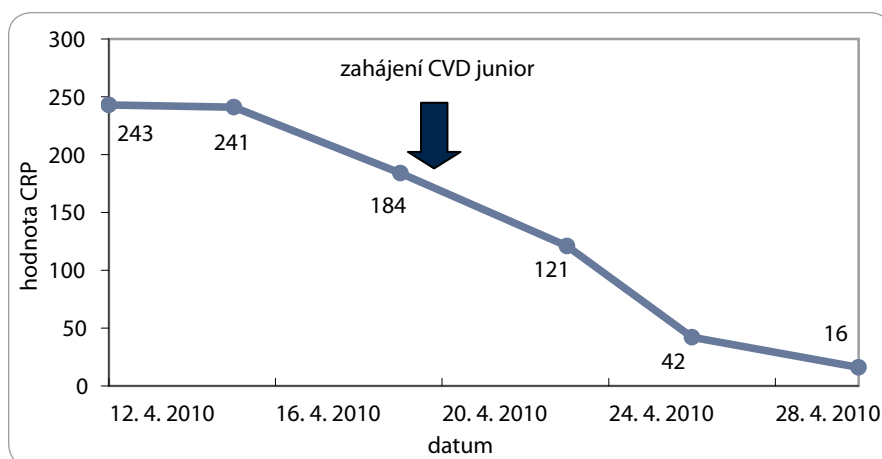
Obdobnou situaci jsme pozorovali u 54letého pacienta, který byl sledován s diagnózou mnohočetný myelom od roku 2003, postupně absolvoval autologní transplantaci, léčbu thalidomidem, bortezomibem i lenalidomidem. V červenci 2009 došlo k další progresi cho-

roby, která již byla na podávanou léčbu rezistentní. Nejprve byla podána chemoterapie platinovým režimem ESHAP, která však byla zcela bez efektu, a naopak došlo k dalšímu nárůstu hodnoty paraproteinu. Pro hyperviskózní syndrom musely být provedeny dvě plazmaferézy a následně jsme podali 100 mg melphalanu. Po regeneraci krevního obrazu se u pacienta objevily febrilie s elevací CRP (168 mg/l) a pacient byl z tohoto důvodu hospitalizován. Provedená zobrazovací a kultivační vyšetření neprokázala jasný zdroj infekce, pacient byl přeléčen širokospektrými antibiotiky, nicméně zcela bez efektu na febrilie či hladinu CRP. Současně jsme prokázali další nárůst hodnoty paraproteinu, což nás vedlo k suspekci na souvislost febrilií s aktivitou nemoci. Toto podezření potvrdila i nízká hodnota prokalcitoninu (0,26 µg/l). Vzhledem k tomu, že u tohoto pacienta již byly vyčerpány léčebné možnosti, podali jsme terapeuticky pouze 20 mg dexametazonu. I po této již paliativní léčbě došlo přechodně k parciálnímu efektu s poklesem hladiny CRP a ústupu teplot a pacient mohl být z nemocnice propuštěn. Nicméně během krátké doby pacient umírá v důsledku fatálního krvácení do trávicího traktu při závažném trombocytopenii.

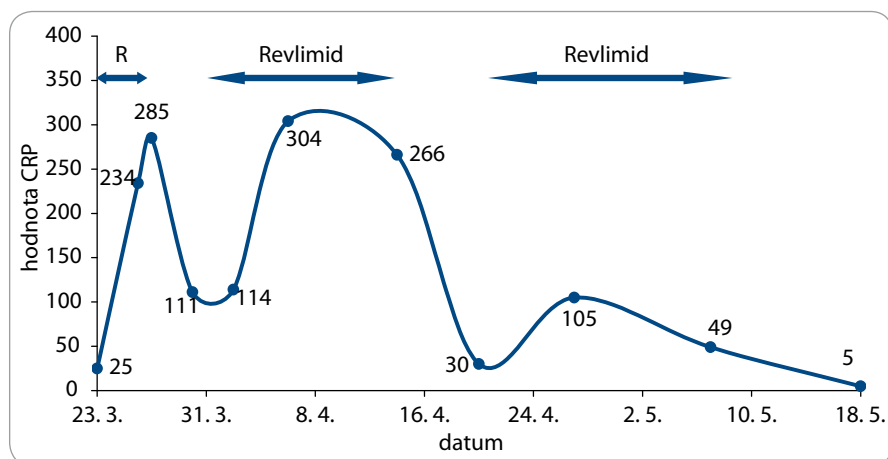
Febrilie asociované s podáváním léků (drug-related fever)

Kazuistika č. 3

65letá pacientka s mnohočetným myelomem byla na naší klinice léčena již od roku 1995 a během této doby postupně absolvovala autologní transplantaci kostní dřeně, terapii thalidomidem i bortezomibem. Pro progresi onemocnění byla od ledna 2009 zahájena léčba lenalidomidovým režimem. Při této terapii se opakovaně objevily febrilie se současnou elevací CRP. Klinicky byla ale pacientka po celou dobu v dobrém stavu, bez jiných projevů infekčního onemocnění a nebyl nalezen infekční fokus. Na základě těchto údajů bylo vysloveno podezření na možnou souvislost s podáváním lenalidomidu. Proto byla plánovaná přijata k hospitalizaci, v jejímž úvodu byla hodnota CRP 25 mg/l a pacientka byla afebrilní. Již druhý den po zahájení užívání lenalidomidu se objevila ho-



Graf 1. Tumor – related fever: vývoj hodnoty CRP po zahájení léčby s bortezomibem.



Graf 2. Drug – related fever: vývoj CRP při léčbě lenalidomidem.

rečka, pro kterou byl empiricky nasazen ciprofloxacin. V následujících dnech došlo k významnému nárůstu CRP (až na 285 mg/l), proto jsme vzhledem k nemožnosti vyloučit infekční komplikaci ukončili podávání lenalidomidu a pozměnili jsme antibiotickou léčbu na cefalosporin 3. generace cefoperazon/sulbactam. V rámci pátrání po infekčním fokusu jsme provedli rentgenový snímek hrudníku a vedlejších nosních dutin, ultrazvuk břicha, gynekologické a stomatologické vyšetření. Těmito metodami, stejně jako kultivačním vyšetřením, nebyl prokázán infekční fokus. Hodnota prokalcitoninu byla opakovaně negativní či pouze nesignifikantně zvýšená (maximální hodnota 0,62 µg/l), což svědčilo proti infekční příčině febrilií, a proto jsme tento stav uzavřeli jako neinfekční febrilie spojené s užíváním lenalidomidu. Tento fakt následně potvrdila skutečnost, že po vysazení lenalidomidu došlo opět k vymizení febrilií a poklesu hladiny CRP. Proto jsme se rozhodli pokračovat v léčbě lenalidomidem za současného zajištění perorálním antibiotikem a antipyretiky. Celkem byly takto podány 4 cykly léčby již bez dalších komplikací a hodnota CRP se v průběhu léčby postupně snižovala (graf 2). Po těchto čtyřech cyklech bohužel došlo opět k progresi onemocnění, která vedla ke změně léčebného přístupu.

Diskuze

Prokalcitonin je proenzym kalcitoninu, který je produkován v C-buňkách štítné žlázy a za normálních okolností je uvol-

ňován do krve pouze v malém množství [1]. Jeho hladina významně narůstá při závažných bakteriálních, mykotických a parazitárních infekcích, při kterých je prokalcitonin vyplavován v důsledku systémové odpovědi na cirkulující endotoxiny a zánětlivé cytokiny. Ke zvýšení produkce prokalcitoninu dochází i v důsledku rozsáhlého tkáňového poškození (např. velké operace, traumata apod.) [1–3]. Při těžkých infekcích je prokalcitonin produkován i extrathyroidálně, neboť bylo potvrzeno, že také u pacientů po totální thyreoidektomii dochází během těžké infekce k elevaci jeho hladiny. Experimentálně bylo prokázáno, že zdrojem jsou aktivované tkáňové monocyty a makrofágy [4]. Jakou roli má prokalcitonin v patofyziologii sepse, není zatím přesně známo. V pokusech in vitro zvyšuje syntézu oxidu dusnatého, podobně jako např. endotoxin či TNF-alfa. Zdá se tedy, že prokalcitonin působí jako modulátor zánětlivé kaskády, a nelze vyloučit i následný negativní dopad na stav septického pacienta [1].

U hematologických nemocných není často možné řídit se běžnými laboratorními ukazateli, jako je např. leukocytóza s posunem v diferenciálním rozpočtu, a to vzhledem k jejich možnému ovlivnění – např. leukopenie po léčbě, či naopak leukocytóza při léčbě kortikoidy apod. [4]. Stejně tak u C-reaktivního proteinu je při jeho využití za účelem odlišení původu teplot nevýhodou jeho nízká specifita – k elevaci dochází jak při infektu, tak i při

aktivitě nádorového onemocnění nebo vzácně, jak dokumentujeme v naší kauzistice, může jeho nárůst souviset i s podáním léků. C-reaktivní protein je bílkovinou akutní zánětlivé fáze a jeho tvorba v játrech je přímo ovlivňována interleukinem-6, který je jedním z hlavních mediátorů akutní zánětlivé odezvy organismu. Na význam stanovení CRP u mnohočetného myelomu nejsou jednotné názory. Existují studie, které prokázaly korelaci mezi sérovou koncentrací CRP a aktivitou onemocnění [5], jiní autoři ale význam jeho stanovení zpochybňují s vysvětlením, že jde o nespecifický protein akutní fáze. Zvýšení jeho koncentrace tak může souviset s různými, často i jen mírnými zánětlivými procesy, které mohou probíhat skrytě a dlouhodobě a které se u nemocných s mnohočetným myelomem vyskytují častěji z důvodu průvodní sekundární imunodeficiency, a to zejména v úvodu onemocnění [6]. Interleukin-6 je dnes považován i za hlavní růstový faktor myelomové populace [7]. Zvýšené koncentrace IL-6 byly zjištěny ve vzorcích kostní dřeně nemocných s aktivním onemocněním, nejvyšší koncentrace byly popsány u nemocných s plazmocelulární leukemií. Řadou studií byla popsána dobrá korelace jeho sérové koncentrace s tíží, aktivitou, event. prognózou choroby [8], jiné studie naopak tuto závislost nepotvrdily [9].

Prokalcitonin je vhodným markerem k odlišení původu teplot u hematologických pacientů. Na rozdíl od C-reaktivního proteinu nedochází u prokalcitoninu k jeho zvýšení u zánětů neinfekční etiologie [1–3]. Hodnota prokalcitoninu u pacientů s neinfekčními febriliemi je velmi nízká (pod 0,1 ng/ml), naopak velmi vysoká je v případech závažných infekcí (6–50 ng/ml) a pouze lehce zvýšená je u lokálních infekcí (0,1–5 ng/ml). Hodnotou prokalcitoninu se však není možné řídit v případech virových infekcí [1]. Poločas rozpadu prokalcitoninu v séru je 22–33 hod, nicméně u pacientů s renální dysfunkcí může být tento poločas prodloužen až o 30 % [1].

Prokalcitonin je dnes nejčastěji využíván v akutní medicíně k odlišení syndromu systémové zánětlivé odpovědi od septického stavu u kriticky nemoc-

ných [1] či v revmatologii k odlišení aktivity systémového onemocnění pojiva od infekční komplikace [4]. Podezření na neinfekční etiologii teplot je nutné zvážit vždy u pacientů s tumory, které mají velký buněčný obrat – typicky u maligních lymfomů, ale jak vyplývá z naší kazuistiky, také u pacientů s mnohočetným myelomem. Pokud je pacient v celkově dobrém stavu, bez známek infekčního onemocnění či septického stavu, musíme pomýšlet na možnou souvislost s aktivitou nádorového onemocnění. Prokážeme-li těsnou časovou koincidence teplot s aplikací léků, nelze vyloučit ani tuto spojitost. Známý je např. výskyt teplot související s podáváním cytosin-arabinosidu či trans-retinové kyseliny. V důsledku rychlého rozpadu nádorových buněk vznikají teploty také při podávání monoklonálních protilátek [2].

Závěr

Rychlé rozlišení etiologie teplot u onkologických pacientů je velmi důležité,

jelikož následně zvolené terapeutické postupy se zásadně liší a nesprávné rozhodnutí by mohlo vést k poškození nemocného [2,3]. CRP je známé jako senzitivní marker zánětu, ale jeho praktické využití omezuje nízká specifita. U pacientů s infekčními a neinfekčními teplotami není signifikantní rozdíl v mediánu hodnoty CRP. CRP proto není vhodným markerem pro jejich diferenciální diagnostiku [3]. Vyšetření hladiny prokalcitoninu může usnadnit identifikaci nemocných s neinfekčními teplotami, u kterých bychom zbytečně odkládali podání chemoterapie z důvodu podezření na možnou infekční komplikaci. Zatímco u maligních lymfomů jsou teploty jedním z nejčastějších projevů onemocnění, u nemocných s mnohočetným myelomem není tento jev častý. Přesto je nutné tuto možnost zvážit při rozhodování, jestli podat antibiotickou léčbu, či naopak zahájit chemoterapii, resp. pokračovat v léčbě aktivního nádorového onemocnění.

Literatura

1. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351(1–2): 17–29.
2. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006; 43(4): 468–473.
3. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T et al. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions and different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol* 2003; 82(2): 98–103.
4. Šléglová O, Dejmková H, Uhrová J. Může stanovená hodnota sérového prokalcitoninu pomoci v diferenciální diagnostice mezi infekcí a akutním zhoršením u pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním? *Čes Revmatol* 2010; 18(1): 4–11.
5. Bataille R, Boccadoro M, Klein B et al. C-reactive protein and beta2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80(3): 733–737.
6. Maisnar V, Toušková M, Malý J et al. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48(4): 290–297.
7. Klein B, Zhang XG, Jourdan M et al. Paracrine rather than autocrine regulation of myeloma cell-growth and differentiation by interleukin-6. *Blood* 1989; 73(2): 517–526.
8. Ludwig J, Nachbaur DM, Fritz E et al. Interleukin-6 is a prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 1991; 77(12): 2794–2795.
9. Ballester OF, Moscinski LC, Lyman GH et al. High levels of interleukin-6 are associated with low tumor burden and low growth fraction in multiple myeloma. *Blood* 1994; 83(7): 1903–1908.

Psychologická péče o zdravotníky v onkologii: současná teorie a praxe v podmínkách českého zdravotnictví

Psychological Support for Cancer Care Professionals: Contemporary Theory and Practice within the Czech Healthcare System

Světlák M.¹, Suchý A.²

¹ Dětská nemocnice, FN Brno

² Ordinance klinické psychologie, Prostějov

Souhrn

Zdravotníci obecně a onkologové zejména představují skupinu osob z řad pomáhajících profesí, která vzhledem k nárokům svého povolání vyžaduje speciální psychologickou péči. Výzkumy posledních let přinášejí jednoznačné doklady o tom, že absence pravidelné psychologické péče o zdravotníky má prokazatelný vliv na vyšší nemocnost zaměstnanců (psychická i somatická onemocnění), jejich nižší životní spokojenost, vyšší fluktuaci pracovníků všech odborností a sníženou kvalitu poskytované zdravotnické péče. Přesto speciální psychologická péče o zdravotníky chybí a jejich pregraduální a postgraduální vzdělávání v oblasti psychologie, komunikace a osobnostního sebezorození se zdá být vzhledem k požadavkům běžné praxe nedostatečné. Jednou z možností psychologické péče o lékaře a sestry se jeví pravidelná skupinová setkání. Skupinové setkání může být příležitostí vidět věci s odstupem, uvažovat o nich, pustit se do hledání nových možností, najít v situaci poučení, které s sebou nová situace přináší, získat podporu nebo zpětnou vazbu od ostatních kolegů a vyvarovat se obviňování druhých (pacientů, kolegů, organizace a velmi často také sebe). Skupinové setkání představuje také klíčovou součástí péče o sebe a z dlouhodobého hlediska je důležitým preventivním faktorem pocitů vyčerpání, jež často vedou i k medicínským pochybením. Stávající článek si klade za cíl popsat základní teoretická východiska skupinových setkání zdravotníků a současnou praxi v našich podmínkách.

Klíčová slova

klinická supervize – skupinová psychoterapie – prevence – profylaxe – Gestalt přístup

Summary

Health care professionals, especially those working in cancer care, represent a subgroup of helping professions that requires special psychological care. Recent findings clearly show that a lack of regular psychological care for oncologists and oncology nurses leads to higher rate of psychiatric and physical illness, poorer quality of life, higher employee fluctuation rates and lower quality of provided medical care. In spite of this, the special psychological care for cancer care professionals is still lacking and theoretical and practical level of their undergraduate and postgraduate education in psychology does not satisfy the demands of clinical practice. Regular group meetings seem to be an effective way of psychological care. They provide an opportunity for the participants to view own problems from a distance and to seek new options. It allows them to gain new insights from the discussed situations and to get support or feedback from colleagues. Regular group meetings also represent a key component of self-care and it is an important preventive factor of exhaustion that has been shown to cause medical or personal misconducts. In this context, the aim of the present paper is to describe the basic theoretical background for regular group meetings of oncologists and oncology nurses and to refer about the current practice within the Czech health care system.

Key words

clinical supervision – group psychotherapy – prevention – prophylaxis – Gestalt approach

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. Miroslav Světlák, Ph.D.

Dětská nemocnice

FN Brno

Černopolní 9

613 00 Brno

e-mail: svetlak@email.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 2. 2011

Přijato/Accepted: 28. 2. 2011

Paradoxy psychologické péče o zdravotníky

Psychologická péče o lékaře a sestry je v běžné praxi spojená s několika paradoxy. Za prvé, psychologická péče o zdravotníky končí v době, kdy ji lékaři a sestry začínají potřebovat nejvíce. Pregraduální vzdělávání lékařů a sester je v oblasti psychologie, komunikace a osobnostního sebezrovoje obvykle nedostatečné a studenti se s ním setkávají v době, kdy jsou více v kontaktu s představami o svém budoucím povolání než s konkrétními zkušenostmi z praxe. Za druhé, většina postgraduálních vzdělávacích programů, které se zabývají psychologickými tématy, akcentuje potřeby a pocity pacienta, a prožívání a potřebám lékařů a sester nevěnuje dostatečnou (či vůbec nějakou) pozornost. Dominují témata typu „Jak komunikovat s nemocným či umírajícím pacientem, jeho příbuznými; jakými fázemi adaptace na nemoc pacient prochází“ atd. Za třetí, velká část vzdělávacích seminářů z oblasti psychologie svou formou a obsahem zvyšují odpor a nedůvěru zdravotníků k samotnému oboru aplikované psychologie ve zdravotnictví. Většina takových programů je totiž založena na expertním modelu, který redukuje celou problematiku na soubor obecných návodů a rad, které nezřídka reálné potřeby zdravotníků (často nevyřešené a stejně často nedostatečně uvědomované) opomíjí. To ostatně potvrzují sami zdravotníci z exponovaných medicínských specializací (např. onkologie): psychologie ve svých aplikovaných oborech ani zdaleka nevyužívá své možnosti profylaxe, péče a podpory, a lékaři a sestry o ni ztrácejí zájem, přistupují k ní s nedůvěrou a mnohdy spíše s despektem. K tomu jistě přispívá i poskytování „objevných“ informací k výše uvedeným tématům typu „Komunikaci dělíme na verbální a neverbální“. Za čtvrté, zdravotníci představují skupinu profesionálů s vyšší četností poruch souvisejících s expozicí nadměrnému psychosociálnímu stresu – přesto je počet cílených psychologických programů pro jejich podporu a péči mnohonásobně nižší než počet podobných programů pro farmaceutické reprezentanty či jakékoli jiné firemní týmy z ko-

merční i státní sféry. Řada výzkumů přitom dokládá, že u lékařů je prevalence příznaků burnout syndromu, deprese (včetně sebevražd) a mentálního stresu mnohonásobně vyšší než u skupin osob jiných profesí [1–4]. Ukazuje se, že mezi lékaři je šestkrát vyšší rozvodovost než u ostatní populace a několika násobně vyšší procento závislosti na alkoholu a psychoaktivních látkách. Totéž se v podobné míře týká i zdravotních sester [5].

Zdravotníci tak na jedné straně představují skupinu osob z řad pomáhajících profesí, která vyžaduje speciální psychologickou péči, na druhé straně je však tato péče obsahově a formálně nedostatečná a nevhodně načasovaná. Vzhledem k výše uvedeným paradoxům je nasnadě otázka, existuje-li v běžné praxi nějaké bezpečné a jasně definované fórum, workshop nebo pravidelný seminář, kde by lékaři a sestry mohli otevřeně hovořit o tématech spojených s jejich povoláním, jakými jsou např. pocit slabosti, únava, smutek, strach z vlastní smrti a utrpení, strach z vlastních emocí a emocí pacientů, pochybnosti o sobě, zacházení s agresí vůči pacientům a kolegům, obavy z profesních nebo etických pochybení, pocity selhání atd. Často diskutovanými tématy jsou např. také motivace k výběru a výkonu exponovaného povolání, přijímání či odmítání darů od pacientů, blízkost (lidskost) versus obranný odstup od pacientů (a někdy i od kolegů) nebo dopad profesního nasazení na osobní život a vztahy v něm. Na základě četných rozhovorů s lékaři a sestrami z různých zdravotnických zařízení lze bohužel konstatovat, že psychologická péče o lékaře a sestry v podobě skupinových setkání mimo pracoviště nebo v podobě pravidelné psychologické supervize na pracovišti je v současné době na somatických odděleních spíše výjimkou.

Nehas, co tě nepálí

I přes zmíněné paradoxy psychologické péče o zdravotníky je velmi nepravděpodobné, že by sami lékaři nebo sestry žádali své nadřízené o realizaci psychologických programů zaměřených na supervizi, podporu duševního zdraví

a osobnostního růstu. Zdravotníci jsou přetížení prací a neúměrně rostoucí administrativou, přičemž psychologické souvislosti toho, jak se sami cítí a jak tento vnitřní stav ovlivňuje jejich práci a osobní život, obvykle nereflktují. Je nasnadě, že i mnozí profesionálové v pomáhajících profesích (navzdory tomu, že proklamují přesný opak) podléhají starému dobrému klišé, že vyhledat včas odbornou pomoc znamená totéž co profesní a osobní selhání zároveň (viz dále). Na konferencích a během diskuzí na odděleních si sice deficit reflexe psychologického rozměru své práce uvědomují a velká část z nich o realizaci skupinových setkání projeví vážný zájem, v konečném důsledku se pak ale samotného setkání zúčastní jen asi 15 % z nich – tento údaj se týká případů, kdy je účast zcela dobrovolná. Nejčastěji uvědomovanou a referovanou potřebou všech lékařů a sester, se kterými jsme měli možnost pracovat, je potřeba „mít v pořádku lékařskou nebo sesterskou dokumentaci“. Pozdní odchody ze zaměstnání, únava, nervozita, pocity marnosti a bezmoci, zlost a strach se postupně stávají normou, o které se nemluví, protože se v podstatě jedná o sociální konsenzus, jehož platnost se nikdo postupem času neodvážá ověřovat.

Nejčastějším argumentem vedoucích pracovníků je navíc obecně rozšířené přesvědčení, že „když to šlo bez speciální psychologické péče až doteď, proč něco takového vůbec zavádět“? Na jedné straně tak sice existují jednoznačné doklady pro tvrzení, že absence pravidelné psychologické péče o zdravotníky má prokazatelný vliv na vyšší nemocnost zaměstnanců (psychická i somatická onemocnění), jejich nižší životní spokojenost, vyšší fluktuaci pracovníků všech odborností a sníženou kvalitu poskytované zdravotnické péče [1–4], na straně druhé je ale zřejmé, že realizace takové péče nepředstavuje fundamentální požadavek na fungování nemocnic a systém skutečně může fungovat i bez ní. Vedení zdravotnických zařízení a samozřejmě samotní zaměstnanci mají také řadu zcela racionálních a pochopitelných důvodů, proč psychologickou péči o zdravotníky na

pracovišti nezavadět [6]: zaměstnanci ani vedení nejsou seznámeni s možnostmi a benefity takové péče; vedení nemocnic podobné aktivity časově ani finančně nepodporuje; byrokratické vedení nemocnic vidí svůj hlavní cíl v kontrole dodržování předepsaných směrnic a zdravotníky vnímá jen jako prostředek k jejich naplňování; prostředí v nemocnici je příliš konkurenční, na odděleních panuje vzájemná nedůvěra; lékaři a sestry mohou považovat skupinové setkání pod vedením externího supervizora za způsob kontroly; zaměstnanci mohou mít také strach z následků otevřené komunikace; mohou mít zkušenost s opakovanou evaluací, která však nevedla k žádným změnám; na základě četných zkušeností na pracovišti nedůvěřují možnosti jakékoliv změny; vedení i zaměstnanci jsou přesvědčeni, že cílenou psychologickou péčí o zaměstnance by měl vyhledat jen ten člen týmu, který má nějaký problém; v neposlední řadě mají zdravotníci špatnou zkušenost s psychologem a o možnostech psychologické péče nejsou přesvědčeni.

Další možný důvod reflektují také četná zjištění, podle nichž mají lékaři ve srovnání s osobami pracujícími v jiných profesích výraznější odpor nebo nechuť vyhledat v krizi pomoc [7–10]. Častým a závažným důvodem absence psychologické péče o zdravotníky, který ve své praxi opakovaně pozorujeme, je iluzorní představa samotných zaměstnanců, že podpora přijde od vedení nemocnice. V naší vlastní praxi jsme pak byli svědky situací, kdy lékař cítil únavu a velké vyčerpání, ale sám odmítal požádat o pomoc. Čekal, že to udělá jeho nadřízený, primář, nebo dokonce vedení nemocnice. Své zoufalství a zlost pak lékař vyjadřoval větou: „Vedoucí oddělení přece musí vidět, že jsem přetížený a unavený.“ Podpora zaměstnanců a prevence nadměrné psychosociální zátěže jsou samozřejmě odpovědností zaměstnavatele, ale jen zaměstnanci přesně vědí, jaký druh podpory potřebují, a v tom také spočívá jejich díl odpovědnosti. Zavádění podobných programů je ztížené i tím, že zisky z jejich realizace jsou těžko měřitelné a z krátkodobého hlediska obtížně pozorovatelné.

Odvracená strana profesionality

Představa, že by se o výše uvedených tématech hovořilo na pravidelných ranních sezeních, která jsou obvykle jediným místem, kde se sejde celý zdravotnický tým, bude znít většinou zčásti bizarně. Pravděpodobně v nich také vyvolá pocit ohrožení, protože v konkurenčním prostředí především velkých nemocnic je týmový duch spíše výjimkou a projevy nejistoty a slabosti budou některými členy týmu i vedoucími oddělení interpretovány jednoduše tak, že dotyčný na svou práci nestačí. O vážných psychologických souvislostech se tak často hovoří nanejvýš při obědě, a to s vysokým podílem ironie a cynismu, které dovolují udržet si odstup od emocí a případného podezření, že diskutovaná témata jsou skutečně nadmíru osobní. Psychosociální konsekvence jsou však poměrně závažné. Mlčení a ignorování psychologického rozměru výkonu exponovaného lékařského povolání vytváří zásadní iluzi, že lékaři a zdravotní sestry jsou vyrovnaní, silní, neomylní, osobnostně zralí a vzdělaní jedinci, lépe si pamatují a více toho zvládají. Takovou iluzi pak lékaři i sestry nevědomě obhajují nejen před laickou veřejností, ale často i mezi sebou navzájem. Postupně tak sami (byť nevědomě) přispívají k cyklickému procesu: čím méně se mluví o pocitech a psychologických potřebách spojených s výkonem náročné pomáhající profese, tím více se upevňuje iluze chladného profesionála a tím více se také lékaři dostávají do pomyslné izolace od svých pacientů, kolegů, ale také od svých nejbližších mimo zdi nemocnice. Jeden z účastníků našeho workshopu vyjádřil tento proces větou: „Jak můžu mluvit o svých pochybnostech, když všichni kolem jsou si tak jistí, chytří a všechno v pohodě zvládají?“ V pozadí mnohých a nezbytných rozhodnutí lékaře tak často stojí nereflektovaný (nedostatečně uvědomovaný a nedostatečně zpracovaný) strach lékaře z reakcí pacientů, kolegů, ale i svých vlastních reakcí v zátěžových situacích. Jiný lékař charakterizoval na workshopu své obavy (a zároveň nereálná očekávání, která jsou nutným zdrojem frustrací) tak, že pacienta ne-

může svými výroky rozplakat a rozhor je třeba vždy vést tak, aby pacient nebyl smutný. Pokud se ovšem zdravotníkům nedaří naplňovat tato a další inadekvátní očekávání a představy, volí jako nejčastější copingovou strategii (strategii zvládnutí) „sklonit hlavu, unést to“ a nevěnovat čas reflexi [6]. Výše zmíněný proces potlačování a odsouvání některých témat se postupně stává neuvědomovaným a automatickým způsobem reagování a fungování jednotlivce i celého zdravotnického týmu. Noví členové týmu potom tento způsob rychle přejímají a nepodrobují jej dotazům, kritice či jinému zkoumání. Během naší práce se skupinami lékařů a sester se opakovaně ukazuje, že si nikdo z účastníků již nevzpomene, kdo a kdy určitá pravidla do týmu zavedl, a často nejsou schopni vysvětlit, proč je sami dodržují, i když s nimi nejsou spokojeni, frustrují je nebo omezují.

Přerušení bludného kruhu

Jsme přesvědčeni, že jediným způsobem, jak zmíněný proces rozpoznat a přerušit, jsou pravidelná skupinová setkání lékařů a sester. Skupinové setkání může být příležitostí vidět věci s odstupem, uvažovat o nich, pustit se do hledání nových možností, najít v situaci poučení, které s sebou nová situace přináší, získat podporu nebo zpětnou vazbu od ostatních kolegů a vyvarovat se obviňování druhých (pacientů, kolegů, organizace a velmi často také sebe). Skupinové setkání představuje také klíčovou součást péče o sebe a z dlouhodobého hlediska je důležitým preventivním faktorem pocitů vyčerpání, jež často vedou k pochybením – ta vyvolávají pocity viny a vlastní neschopnosti, což zase prohlubuje pocity vyčerpání atd. [6]. Nepříliš frekventované výzkumy v oblasti psychologické péče o zdravotníky dokládají, že pravidelná supervize zdravotnických týmů představuje důležitý preventivní a podpůrný faktor, který jednoznačně přispívá k většímu pocitu spokojenosti jednotlivých zaměstnanců, k jejich větší loajalitě vůči organizaci, k větší soudržnosti pracovního týmu, k větší otevřenosti v komunikaci nejen mezi sebou navzájem, ale i mezi zdravotníky a pacienty, k lep-

šímu fungování celé organizace a v neposlední řadě také k efektivnějšímu naplňování primární potřeby nemocnic, tedy poskytování kvalitní péče pacientům [11].

Kelly, Long a McKenna [12] referují o výsledcích dotazníkového šetření mezi zdravotníky. To ukázalo, že 12 měsíců po zavedení skupinového setkávání na pracovišti 93,2 % (N = 28) zaměstnanců, kteří se pravidelného setkávání účastnili, hodnotilo skupinové setkání pracovního týmu jako velmi nápomocné a uspokojující, zejména kvůli vzájemné podpoře mezi sebou a návodům pro praxi. Z rozhovorů se zdravotníky vyplynulo, že pravidelné supervizní setkání vnímají jako výzvu pro praxi, prevenci izolace od ostatních, příležitost pro reflexi, bezpečný prostor pro diskuzi a řešení problémů, místo, kde lze získat podporu a ujištění v osobních i profesních tématech a podpůrné fórum pro přijetí toho, že nevíme a nemusíme vědět všechno. K podobným výsledkům dospěl také Brooker a White [13]. Většina respondentů, v tomto případě zdravotní sestry (N = 225), se shodla, že supervize na pracovišti funguje jako prevence izolace od ostatních, vede k osobnostnímu růstu a podporuje větší sebedůvěru při výkonu povolání. Zajímavým zjištěním je také fakt, že 80,4 % všech zúčastněných souhlasí s tím, že manažeři a vedoucí oddělení by neměli být těmi, kdo poskytují supervizi. K podobným výsledkům dospěli ve své praxi i sami autoři stávajícího článku [14]. Skupinové setkání vnímali zdravotníci (N = 31) jako prostor pro neformální setkání s kolegy z týmu mimo nemocniční prostředí, jako místo, kde je možné získat zpětnou vazbu od ostatních na své vlastní chování, a také jako příležitost k upevnění vztahů na pracovišti. Možnost setkat se a možnost vzájemného naslouchání a pochopení se ukazují být bazálními a zároveň nejcennějším profitem dosud realizovaných supervizních setkání. Iniciativa lékařů a sester v realizaci pokračujících skupinových setkání podporuje představu, že psychologická péče pro zdravotníky formou skupinových setkání má své jasné místo v medicíně a reflektuje reálné potřeby zdravotníků.

Skupinová setkání zdravotníků, jejich cíle a forma

Skupinová setkání lze realizovat obvykle dvěma způsoby, a to buď přímo v prostorách konkrétního pracoviště v pravidelných časových periodách, obvykle jednou za měsíc nebo za šest týdnů na devadesát minut, anebo jako celodenní setkání mimo nemocnici, obvykle o víkend. Každá forma má samozřejmě své výhody a nevýhody a její realizace je výsledkem konkrétní dohody mezi externími lektory, zaměstnanci a zaměstnavatelem. Hlavním motivem při vyjednávání pravidel realizace skupinového setkání zdravotníků je samozřejmě péče o zaměstnance. V ideálním případě by mělo skupinové setkání probíhat v pracovní době, jako přirozená součást výkonu povolání.

Při skupinových setkáních je věnován prostor a čas aktuálním tématům účastníků. Program si neklade za cíl účastníky měnit, nebo je dokonce nutit komunikovat o předem připravených tématech. Vždy začíná tam, kde se lékaři a sestry vnitřně nacházejí. Tímto vnitřním místem myslíme skutečnost, že někdo přichází na workshop s jasným tématem, o kterém by se rád něco dozvěděl, někdo přišel jen proto, aby se setkal s kolegy v jiném kontextu, a někdo svůj zájem pojmenuje až v průběhu workshopu. Prvotním cílem skupinového setkání lékařů je zvyšování uvědomování – trenérský či lektorský přístup vychází ze základních principů Gestalt psychoterapie. Ta, stručně řečeno, stojí na třech teoretických pilířích, které tvoří:

1. Teorie pole (K. Lewin) – holistická teorie, podle které je člověk součástí prostředí, ve kterém žije. Cílem interakce s prostředím je udržování stability a růstu.
2. Fenomenologie – zabývá se prožíváním a způsobem, jak člověk dává své zkušenosti význam („Vidíme věci ne takové, jaké jsou, ale jací jsme my.“).
3. Dialogický existencialismus – vychází z předpokladu, že existence bez vztahů není možná. Workshop tedy nepřináší univerzální pravdy a jasné návody, jak se v určitých situacích chovat, ale poskytuje účastníkům možnost, jak skrze setkání

s druhými získat širší pohled sám na sebe a na své místo ve zdravotnickém týmu. Vycházíme z přesvědčení, že jakákoliv změna našeho chování se může odehrát jen tehdy, staneme-li se více sami sebou a přestane se snažit být něčím či někým, kým nejsme [15]. Tento předpoklad, který je nazýván jako paradoxní teorie změny, představuje také jeden ze základních principů našich workshopů. Předpokládáme (a klinická praxe tento předpoklad opakovaně potvrzuje), že cesta ke změně v týmu nebo u jednotlivého lékaře nebo sestry vede jen skrze uvědomění. Paradoxně tak při skupinových setkáních nemluvíme o tom, co by se mělo změnit, ale pozorujeme, jak věci fungují a jak se opakovaně stává, že věci končí na stejném místě, které je obvykle zdrojem opakované nespokojenosti, frustrace či nedorozumění všech zúčastněných.

Během našich setkání s onkologiy se opakovaně setkáváme s potřebou zdravotníků dění v týmu redukovat na lineárně kauzální rovnici. Takový způsob uvažování je samozřejmě přirozený a není překvapující, že se na jeho základě řeší většina problémů na odděleních. Není výjimkou, že je z problémů v týmu obviňován jen jeden člověk. Různé situace v týmu jsou často charakterizovány povzdechem: „Kdyby nebyla v týmu lékařka XY, bylo by nám všem lépe a vše by fungovalo.“ Takový způsob uvažování má však dalekosáhlé důsledky pro dění na oddělení. Vlastní problém externalizujeme mimo sebe, hledáme viníka, zbavujeme se odpovědnosti za dění v týmu a stáváme se vůči problému bezmocnými. Protože však není možné nalézt řešení problému, který alespoň částečně nepovažujeme za svůj, dostávají se pracovní týmy pravidelně do situace, kdy na oddělení dlouhodobě panuje napětí a problém chronifikuje [6]. Cílem skupinového setkání je pak pomoci lékařům nebo sestrám více přemýšlet o vlastní odpovědnosti za dění na oddělení a více si uvědomovat např. svůj vlastní strach z konfrontace, strach z toho, že by mohli dru-

hému ublížit, nejednotnost v názoru, neochotu podpořit kolegu atd. Cílem je co nejlépe pochopit a popsat dané psychosociální pole a vzájemné interakce mezi jeho částmi. Podaří-li se toto pole popsat a lékaři si začnou více uvědomovat svou odpovědnost a stejně tak důvody, proč některé své přirozené reakce potlačují, vzniká prostor pro spontánní změnu. Cílem skupinových setkání tedy není změna samotná (obvykle ani není jasné, co by se mělo změnit, aby se lidé cítili v týmu nebo sami se sebou lépe), ale práce s lékaři a sestrami vedená tak, aby si co nejvíce uvědomovali, jak některé věci sami dělají.

Změna samotná, pokud k ní dojde, spočívá v detailech u jednotlivců, nikoli v globální a jednorázové přeměně organizace. Začne-li se ale měnit jedna část systému a změnu udrží, zbytek musí na tuto změnu nějakým způsobem reagovat v rámci udržení vlastní homeostázy. Je to však proces náročný, protože (podobně jako např. v léčbě psychosomatických onemocnění) zdravotníci sami udržují dysfunkční schémata v chodu, jelikož z nich mohou plynout zisky (podobně jako primární a sekundární zisky z nemoci). Při workshopech vyplývá na povrch, že přílišný tlak na změnu způsobí rezistenci (neboli ve všech terapeutických směrech běžný a přítomný odpor). V prostředí nedostatečného finančního a lidského ocenění je totiž jednou z mála výrazných hodnotových satisfakcí (ne-li jedinou) postup v hierarchii a větší přiděl moci. Pokud se zdravotníkům nedostává ani takové satisfakce, je třeba vlastní ohrožený sebeobraz nějak kompenzovat – touto kompenzací je jednoduše řečeno v našich krajích tolik oblíbené „nadávání na systém a na vrchnost“. To se ovšem stává plnohodnotným a často primárním společným tématem a prožitkem a to také drží zdravotnický tým pohromadě. Na skupinovém setkání potom musíme čelit stejnému problému jako při léčbě psychosomatických onemocnění: Když příznak odebereme, z čeho bude mít pacient zisk a co jej udrží pohromadě? Přijmout zodpovědnost za sebe sama a za své jednání nebývá vůbec jednoduché a zkušenost se svo-

bodným rozhodováním (i v rámci jasně ohraničeného systému s danými pravidly) může být až děsivá.

Workshopy jsou potom založeny na non-expertním přístupu, neredukují dění do lineárně kauzálních vztahů, nenabízejí rychlá a zkratkovitá řešení na obecné rovině a odpovědi na každou otázku, ale pracují se sebezkušenostními a zážitkovými postupy, jejichž cílem je mj. společné hledání odpovědí a porozumění vlastním prožitkům, postojům a emocím. Každý workshop vedou vždy dva externí lektoři. Výzkumy v této oblasti a stejně tak osobní zkušenost opakovaně potvrzují požadavek zaměstnanců, aby bylo skupinové setkání vedeno externím spolupracovníkem [13,14]. Cílem skupinových setkání není samozřejmě kontrola zaměstnanců a ani poskytování interních informací vedení nemocnice. Stejně tak není jejich cílem implementace rozhodnutí vedení do běžné praxe či mediace změn v organizaci, i když se dlouhodobě ukazuje, že taková setkání poskytují jako vedlejší produkt poměrně přesný obraz fungování organizace na většině jejích úrovních.

Většina programů psychologické péče o zdravotníky, pokud už v praxi existují, nevzniká jako výsledek zralé úvahy a motivace vedoucích oddělení a vedení nemocnic poskytnout zaměstnancům podporu a prostor pro zastavení se nad psychologickými souvislostmi práce ve zdravotnictví, ale jsou obvykle zaváděny v období viditelných problémů a krizových situací, nejčastěji pod tlakem médií. Končí pak obvykle s vyřešením kritické situace, a to bez ohledu na to, jestli byly naplněny původní cíle a záměry. Sami zaměstnanci pak vnímají takové akce jako nástroj kontroly vedení a jako hon na viníka krize. Výsledkem je pak posílený odpor zaměstnanců vůči jakýmkoliv změnám, je narušena důvěra mezi vedením a zaměstnanci a na dlouhou dobu se také uzavírá šance pro implementaci funkčních a opodstatněných programů. Je evidentní, že jednorázová akce pro trvalejší změny nestačí a zisky plynou jen z dlouhodobé spolupráce.

Nutno dodat, že skupinová setkání nejsou nevyžádanou psychoterapií nebo nadbytečným psychologizováním témat, která lze řešit prostou logikou, ale spíše preventivním počinem, jehož výsledkem je nejen osobnostní růst jedince, ale také vznik kooperativního týmu na pracovišti. Interpersonální situace v pracovním týmu je ostatně nejčastěji referovaná příčina nespokojenosti zdravotníků v zaměstnání [14].

Závěr

České zdravotnictví bojuje v současné době o holý život a ve srovnání s tím by se mohl náš příspěvek o osobnostním rozvoji zdravotníků, prevenci a práci na tvorbě funkčních a podpůrných zdravotnických týmů zdát příliš idealistický. I přesto si myslíme, že psychologický rozměr výkonu náročného povolání ve zdravotnictví představuje jedno ze základních témat pregraduálního a postgraduálního vzdělávání budoucích lékařů a sester, kterým je třeba se zabývat. Jsme také přesvědčeni, že za implementaci a podporu takových programů nesou odpovědnost nejen ředitelé nemocnic a vedoucí oddělení, ale i samotní zaměstnanci.

Poděkování

Na tomto místě by autoři článku rádi poděkovali lékařům a sestrám Masarykova onkologického ústavu, kteří se zúčastnili našich workshopů, za jejich otevřenost, odvahu a přijetí spoluzodpovědnosti za dění v jejich týmech. Velký dík patří také panu prof. MUDr. Rostislavu Vyzulovi, CSc., za jeho velkou podporu při realizaci všech skupinových setkání a jeho otevřenost novým věcem.

Literatura

1. Firth-Cozens J. Interventions to improve physicians' well-being and patient care. *Soc Sci Med* 2001; 52(2): 215–222.
2. Linzer M, Konrad TR, Douglas J et al. Managed care, time pressure, and physician job satisfaction: results from the physician worklife study. *J Gen Intern Med* 2000; 15(7): 441–450.
3. Taub S, Morin K, Goldrich MS et al. Council on Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association. Physician health and wellness. *Occup Med* 2006; 56(2): 77–82.
4. Schattner P, Davidson S, Serry N. Doctors' health and wellbeing: taking up the challenge in Australia. *Med J Aust* 2004; 181(7): 348–349.
5. Severová J. Zátěž pečovatelských týmů u těžce a chronicky nemocných pacientů. In *Gerontologické dny*. Ostrava: Barrister 1999.

6. Hawkins P, Shohet R. *Supervize v pomáhajících profesích*. Praha: Grada 2004.
7. Tyssen R. Health problems and the use of health services among physicians: a review article with particular emphasis on Norwegian studies. *Ind Health* 2007; 45(5): 599–610.
8. Sivertz K. When physicians need admission to a psychiatric unit. *B C Med J* 1998; 40: 156–158.
9. Rosvold EO, Bjertness E. Illness behaviour among Norwegian physicians. *Scand J Public Health* 2002; 30(2): 125–132.
10. Kivimäki M, Sutinen R, Elovainio M et al. Sickness absence in hospital physicians: 2 year follow up study on determinants. *Occup Environ Med* 2001; 58(6): 361–366.
11. Meulmeester F. *Změna přijde, když se zastavíš*. Praha: Drvoštep 2010.
12. Kelly B, Long A, McKenna H. Clinical supervision Personal and professional development or the nursing novelty of the 1990s? In: Cutcliffe JR, Butterworth T, Prostor B (eds). *Fundamental Themes in Clinical Supervision*. London, New York: Taylor & Francis 2001.
13. Brooker C, White E. *The Fourth Quinquennial National Community Mental Health Nursing Census of Northern Ireland*. Sheffield: University of Sheffield and Keele University 1997.
14. Světlák M, Suchý A, Vyzula R. První zkušenosti s profylaktickým a terapeuticko poradenským programem pro lékaře a sestry na MOÚ: využití Gestalt přístupu ve zdravotnictví. In: *Edukační sborník XXXIV. brněnské onkologické dny s XXIV. konferencí pro sestry a laboranty*. Brno: Masarykův onkologický ústav 2010: 193.
15. Mackewn J. *Gestalt psychoterapie*. Praha: Portál 2004.

Rok 2011 je rokem melanomu: Melanoma Forum, Frankfurt, 19. 5. 2011

The Year 2011 is the Year of Melanoma: Melanoma Forum, Frankfurt, 19 May 2011

Prošvicová J., Kubala E., Petera J.

Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové

Rok 2011 bude rokem melanomu – v optimistickém a přátelském duchu se neslo melanomové fórum ve Frankfurtu, na kterém vystoupili přední evropské odborníci v problematice maligního melanomu: Alexander Eggermont, Axel Hauschild, Dirk Schadendorf, Paolo Ascierto a jiní. Optimističtí z toho důvodu, že se v roce 2011 očekává vstup několika preparátů pro metastazující maligní melanom na trh. Poprvé můžeme u metastazujícího melanomu prodloužit overall survival nebo vidět promptní klinickou odpověď a zlepšení kvality života. Snad nás s příchodem cílené léčby do terapie metastazujícího melanomu čeká alespoň takový zvrat, jaký přinesla do léčby metastazujícího karcinomu ledviny.

I v roce 2011 běží studie s vysokodávkovaným interferonem (HDI) a je stále aktuální o této terapeutické modalitě hovořit. Terapeutické výsledky HDI nejsou převratné, ale jsou konzistentní a reprodukovatelné. Absolutní benefit tohoto režimu v pěti letech je zcela srovnatelný s přínosem např. adjuvantního antracyklinového režimu vs CMF režimu u karcinomu prsu nebo platinových režimů v adjuvantní léčbě karcinomu plic [1] (tab. 1). V Evropě proběhly i studie na nízkodávkovaný (LDI) a středně dávkovaný interferon (IDI) – EORTC 18952 a Nordic trial [2,3,4], zatímco v USA je to high dose nebo no dose. Zvědaví jsme na výsledky studie Inter-group trial (IMI – Mel. A.) ISRCTN75125874 s opakovaným intravenózním podáváním vyso-

kodávkovaného interferonu v týdnech 1–4, 9–12, 17–20, 25–28 namísto schématu indukčního a udržovacího, jelikož nežádoucí účinky přináší spíše dlouhodobé podávání. K managementu nežádoucích účinků doporučili všichni přednášející dávkové redukce o 30 % v případě objevení se toxicity. Následně o dalších 30 % a zvážit podpůrné preparáty – naltrexon u kognitivního poklesu, zolpidem při nespavosti, v případě objevení se deprese kombinovat s amitryptilinem, event. podávat citalopram, mirtazapin, paroxetin a lorazepam v případě anxiety. Axel Hauschild zdůraznil psychické a psychiatrické kontraindikace k této léčbě (anamnéza depresí, suicidia v rodině, pracovní anamnéza, kde kognitivní deficit představuje výrazné ohrožení – pilot apod.). Nežádoucí účinky byly v počátcích této léčby častým důvodem k jejímu přerušení (E1684 až 50 %) [4]. S příchodem podpůrné terapie a při dávkové redukci je přerušení



MUDr. Jarmila Prošvicová

Klinika onkologie a radioterapie

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: Jaja.vanaskova@seznam.cz

méně časté (E1690 a 1694 30%). Compliance se zhoršuje spíše při dlouhodobé léčbě. Zatímco flu-like symptomy, anémie, neutropenie jsou časté a postupně odeznívají, kognitivní dysfunkce přichází později, deprese a anxiety mají peak výskytu mezi 8. a 12. týdnem léčby. Únava je kumulativní.

Profesor Eggermont retrospektivně přehodnotil staging sentinelové uzliny (SN) a na základě toho definoval optimální pacienty, kteří mají z HDI největší profit. Rozlišuje floating cells, subkapsulární, centrální a extenzivní postižení uz-

Tab. 1. Absolutní benefit v 5 letech několika nejdůležitějších adjuvantních léčebných schémat pro léčbu nádorů [1].

Adjuvantní režim	Typ nádoru	Absolutní benefit v 5 letech (%)
IFN vs observace	melanom	3,0
CMF vs observace	prs	4,7
antracyklin vs CMF	prs	3,3
folfox vs observace	střevo	5,9
Pt režim vs observace	plíce	4,1
Pt režim vs observace	vaječník	7,9

IFN – interferon, CMF – cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil, Pt – platina

liny. Pacienti, kteří z HDI profitují nejvíce, mají centrálně postiženou SN, ale jsou bez klinické lymfadenopatie. Stručně řečeno – bulky disease už je moc, subkapsulární postižení SN či floating cells v SN jsou málo – k těmto pacientům by se mělo přistupovat jako k SN negativním (ačkoliv dle AJCC floating cells = N1). V této souvislosti upozornil na zavádějící výsledky starších studií, metaanalýz, resp. na jejich retrospektivní srovnávání, protože pacienti stejného stadia dle AJCC 1997 a AJCC 2009 nejsou srovnatelní. V AJCC 1997 nebyla zahrnuta ulcerace, SN, satelitóza či počet uzlinových metastáz.

Dále vyzdvihl možnost ultrazvukového vyšetření SN. Snižuje potřebu SN biopsií, a tím značně snižuje i náklady. Předpokladem je samozřejmě zkušený rentgenolog, který zhodnotí periferní či centrální perfuzi SN. Pouze uzliny se suspektní centrální cirkulací se bioptují. Stejně tak jako je historií doba elektivních disekcí lymfatických uzlin, zákroků s širokými excizemi či profylaktických izolovaných končetinových perfuzí, vyjadřuje Eggermont své přesvědčení, že v brzké době vymizí i chirurgické zákroky na SN. Z výsledků studie Multi-center Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1), kde se srovnávalo rameno pacientů s excizí SN a následnou observací, případně odloženou disekcí spádové lymfatické vs excize a biopsie

SN, vyplynulo, že křivky overall survival (OS) se zcela překrývají (Morton, ASCO 2005). Dále dodává, že zejména v oblasti melanomů hlavy a krku využívá k hodnocení SN výhradně ultrazvuk, a to z důvodů kosmetického i funkčního poškození (zejména nervů) pacienta. Nevýhodou ultrazvuku sice navždy zůstane subjektivní výpovědní hodnota, ale i ultrazvukově falešně negativní uzliny odpovídají pouze subkapsulárnímu postižení dle rotterdamské klasifikace, a není u nich tudíž indikován chirurgický zákrok. Pětileté přežití pacientů se subkapsulárním postižením SN nepřesahujícím 0,1 mm činí 91 %, což je srovnatelné s přežitím pacientů s negativní SN. Eggermont ukazuje práce, kdy v SN vyoperované až 7 let po operaci primárního ložiska byly nalezeny mikrometastázy, ale nevyvinuly metastazující onemocnění. Jedná se tedy o dormantní chronické onemocnění zcela kontrolované imunitním systémem? Rotterdamské studie, od kterých se odvíjí nová navrhovaná klasifikace SN (tab. 3), dokazují na křivkách OS rozhodující roli velikosti metastatického postižení SN.

Dále Eggermont podtrhl několik aktuálních poznatků k prognostickým a prediktivním faktorům. Jako nejdůležitější se jeví přítomnost ulcerace a přítomnost nodálních mikro/makrometastáz. Z tab. 2 je vidět ohromný rozdíl

v prognóze pacienta na pětileté přežití při nepřítomnosti ulcerace a pouze s jednou nodální mikrometastázou vs ulcerace a čtyři nodální makrometastázy. V obou případech se jedná o stadium III. Ve světle nových klasifikačních přístupů (Rotterdam-Dewar) – viz tab. 3 – se stadium III jeví jako velice heterogenní s téměř odlišnou biologii nádorového procesu. Tuto heterogenitu způsobuje především rozdíl v celkové tumorové náloži a její topografii v SN. Jako další nezávislý prognostický faktor jmenoval mitotickou aktivitu, kde zásadním mezníkem stran prognózy je nalezení jedné vs žádné mitózy. Zde je nárůst rizika exponenciální. S dalším nárůstem počtu mitóz se prognóza lineárně zhoršuje.

Axel Hauschild definoval HDI a LDI jako léčbu s odlišnou biologii a dodává, že chemoterapie v adjuvantní léčbě nemá své místo, ani v kombinovaných režimech imuno/chemoterapie. LDI popsal jako imunomodulační, HDI jako léčbu protinádorovou, působící nepřímými imunologickými mechanismy – zvýšením počtu tumor infiltrujících buněk, vývojem autoprotilátok (klinická manifestace autoimunity), poklesem cirkulujících Treg, modulací drah STAT1/3, změnami sérových cytokinů, normalizací signalizace T lymfocytům [1,5]. Jako prognostický faktor a možný indikátor optimální léčby LDI byla popsána leukocytóza, a to v tom smyslu, že LDI prodlužuje disease free interval (DFI) u pacientů s vyšším počtem leukocytů [6]. Jedinou prací, která mohla skutečně porovnat, co v tkáni melanomu způsobuje interferon, byla Kirkwoodova studie s neoadjuvantním podáváním HDI [7]. Porovnávali tkáň před léčbou a po léčbě a popsali pokles CD11c+, CD86 a STAT1/3, ale nezaznamenali změny v procesech angiogeneze a HLA exprese. Při párové analýze pacientů, kteří metastazovali, byla nalezena aktivace STAT1. Nicméně kompletní klinické odpovědi bylo dosaženo v 55 %, patologické odpovědi v 15 % a RFS > 2 roky v 50 %.

Autoimunitním projevům byla věnována větší diskuze, jelikož jejich interpretace je sporná. Helen Gogas ve svých pracích hovoří o pozitivní pro-

Tab. 2. AJCC 5leté přežití stadia III při ulceraci primárního ložiska a postižení lymfatických uzlin.

	Nodální mikrometastázy – 1	Nodální makrometastázy – 4
absence ulcerace	81,5 ± 1,9 (%)	45,4 ± 9,1 (%)
přítomnost ulcerace	56,6 ± 2,9 (%)	29,2 ± 6,7 (%)

Tab. 3. Rotterdam-Dewar klasifikace.

Heterogenita SN		
• tumor load		
< 0,1mm	0,1–1 mm	> 1 mm
• topografie		
• subkapsulární	• centrální, parenchymální	• extenzivní
Starz klasifikace		
• hloubka postižení SN (obdobu hodnocení primárního ložiska dle Breslow)		

agnostické výpovědi autoimunitních projevů, ale nikdy nepopisovala jejich prediktivní hodnotu [8]. Jiné práce to popírají [9]. Pravdou ale je, že pacienti s autoimunitním onemocněním jsou kontraindikováni pro léčbu HDI i do imunoterapeutických studií, což jakékoliv srovnání a interpretace činí o to složitějšími. A na rozvoj autoimunitní odpovědi je potřeba nějaký čas. Zjednodušeně řečeno: pacienti, kteří brzy zemřou, autoimunitní reakci nerozvinou, což opět vede k dezinterpretaci výsledků studií.

Novinkou mezi interferony je pegylovaný interferon (Sylatron v USA, Cylatron v Evropě), který byl postaven vůči observaci ve studii EORTC 18991 a je prezentován jako varianta HDI [10]. Prokázal prodloužení RFS (4 roky 45,6 %, v observačním rameni 38,9 %); medián RFS 34,8 měsíce, v observačním rameni 26,5 měsíce i OS.

Obracíme se k léčbě metastazujícího onemocnění. Vzhledem k novým preparátům, které přicházejí na trh, se doporučuje i u časných stadií vyšetřovat B-RAF, c-kit mutace z odstraněného primárního tumoru pro případ, že dojde k progresi. Imunoterapie poprvé přináší reprodukovatelné výsledky. Ipilimumab (YERVOY, Bristol-Maeys), plně humanizovaná protilátka proti konstitučnímu CTLA4 antigenu regulačních lymfocytů, přináší jako první agens prodloužení OS u pacientů s metastazujícím maligním melanomem [11]. Data MDX010-20 byla poprvé publikována v červnu 2010 [11] a rovněž prezentována na loňském ASCO. V tříramenné studii – a) ipilimumab + gp100, b) ipilimumab + placebo, c) gp100 + placebo – přináší ipilimumab medián přežití 10 měsíců, gp100 a placebo 6,4 měsíce, hazard ratio 0,68 měsíce. Tento preparát bude schválen pro monoterapii, ale nemělo by se zapomínat na jeho význam v posílení protinádorové léčby. Na tomto poli je třeba dalšího výzkumu a studií kombinovaných schémat vakcinací či transferů s ipilimumabem, který upravuje poměr cytotoxických a regulačních T lymfocytů. Je to oblast, v níž bylo dosaženo „záračných uzdravení“, ale pouze v rozsahu kazuistik [10]. Chybí statisticky významná čísla.

Efekt imunoterapie je důležité hodnotit dle správných kritérií (viz IRRC – immune-related response criteria; Guidelines for the Evaluation of Immunotherapy). V principu imunoterapie nemůže být hodnocen na základě tumor debulking, dokonce ani nárůst tumorové masy by neměl být hodnocen jako progres, jelikož dochází k infiltraci ložisek buňkami imunitního systému. Hodnotí se klinický stav. Restaging je doporučován v delším časovém odstupu.

Plně resekovaný melanom IV, R0 zasluhuje adjuvantní léčbu, ale aktuálně žádná taková není. Eggermont doporučuje pacienta sledovat nebo zařadit do studie. Uvádí, že je podceňována úloha chirurgie v léčbě pacientů s melanomem stadia IIIc a IV, zejména tam, kde jsou přítomny pouze in-tranzitní metastázy. Je lépe resekovat než ozařovat – jedná se o nádor radiorezistentní. Jakožto evropský koordinátor izolovaných končetinových perfuzí u maligního melanomu prezentoval Eggermont své zkušenosti ze skupiny 100 pacientů takto ošetřených TNF (1–4 mg) s melfalanem (10–13 mg). Drobné vícesetné léze chirurgicky neodstranitelné reagují na tuto léčbu velice dobře (50–60 % CR rate). Rozsáhlé tumory nikoliv (17 % CR rate), zřejmě z důvodu jejich značné inhomogenity s hypoperfundovanými oblastmi. Uptake léčiva je nízký. Kombinace s TNF přináší selektivní destrukci vaskulatury tumoru, a zlepšuje tak léčebnou odpověď. Jedná se o končetinu šetřící postup.

Dirk Schadendorf ve své prezentaci na závěr fóra shrnul velké množství nejnovějších poznatků a prezentoval povzbudivé závěry několika aktuálních studií. Melanom pojímá jako skupinu různých onemocnění (na různých typech kůže se vyskytují různé melanomy – fototyp, poškození sluncem, chronický osvit, sliznice), která bude třeba odlišovat genetickým profilováním (např. c-kit mutace je častější u akrálních melanomů, RAS/RAF mutace u nekutánních melanomů). Značná různorodost je dána přítomností až 30 000 by-stander mutací u jedné definované. Různé podtypy onemocnění mají různou prognózu,

budou vyžadovat různou léčbu a definování, kdo může profitovat z jaké terapie. Ze studií s cílenou léčbou uvedl několik příkladů, kdy zacílení mutované dráhy mělo dramatickou klinickou odpověď (př. imatinib u rektálního KIT mutovaného melanomu [12]; studie TEAM s nilotinibem u melanomu stadia IV s mutací c-kit) a dále prezentoval preparáty přicházející na trh zaměřené na MAP kinázovou dráhu. Preparát RG7204 (PLX4032 – vemurafenib, Roche) inhibuje B-RAF aktivovanou mutací V600E, která je přítomna nejčastěji (popisuje se až v 80 %), a GSK2118436 cílí na aktivovanou mutaci V600. Klinickou odpověď inhibice přináší v 70 %, a to v horizontu již 2 týdnů, což Schadendorf popisuje příměrem „pacient, který přijíždí na kolečkovém křesle, na další kontrolu přijíždí na kole“. Jedná se o práce na stadiu IV, primárním cílem těchto studií je prodloužení intervalu bez progresu (PFS). Medián PFS > 6 měsíců a dochází i k eliminaci mozkových metastáz.

Závěrem můžeme říci, že interferon alfa je první preparát, který v adjuvantní léčbě signifikantně prodloužuje DFS a dle výsledků 2/15 prospektivních randomizovaných studií i OS. Dle doporučení profesora Eggermonta jsou pacienti s centrálně postiženou sentinelovou uzlinou, ale bez postižení spádové lymfatické soustavy těmi, kteří z léčby HDI budou mít největší benefit. Jako varianta HDI přichází nyní pegylovaný interferon s možností ambulantního a méně invazivního aplikování. Ačkoli máme zcela konzistentní data o tom, že interferon funguje, benefit je malý a potřebujeme nové léky do adjuvantní léčby maligního melanomu. Do paliativní léčby přináší ipilimumab prodloužení OS a B-RAF/MEK inhibitory prodloužení PFS a zlepšení kvality života. I ve světle přicházející cílené léčby je třeba mít na mysli, že dobrá klinická odpověď neznamena vyléčení. Navíc ještě před uvedením inhibitorů B-RAF mutace na trh byla popsána rezistence na inhibici B-RAF mutace. Nicméně v bezúspěšné terapeutické situaci u metastazujícího maligního melanomu je to dobrý krok směrem k efektivní terapii založené na definování mutačního statusu.

Literatura

1. Ascierto PA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade. *J Transl Med* 2008; 6: 62.
2. Eggermont AM, Suci S, MacKie R et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9492): 1189–1196.
3. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alpha-2b in patient with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 144–152.
4. Vaňásková J, Grim J, Kopecký J et al. High-dose interferon alfa v léčbě pacientů s maligním melanomem, sledování prediktivních a prognostických biomarkerů. *Klin Onkol* 2011; 24(3): 180–186.
5. Ascierto PA, Kirkwood JM, Mozzillo N et al. Regulatory T cell frequency in patients with melanoma with different disease stage and course, and modulating effects of high-dose interferon-alpha 2b treatment. *J Transl Med* 2010; 8: 76.
6. de La Salmonière P, Grob JJ, Dreno B et al. White blood cell count: a prognostic factor and possible subset indicator of optimal treatment with low-dose adjuvant interferon in primary melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4713–4718.
7. Kirkwood JM, Moschos SJ, Edington HD et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3164–3171.
8. 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.
9. Eggermont AM, Bouwhuis MG, Suci 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.
10. Zeng G, Rosenberg SA, Robbins PF et al. Generation of NY-ESO-1-specific CD4+ and CD8+ T cells by a single peptide with dual MHC class I and class II specificities: a new strategy for vaccine design. *Cancer Res* 2002; 62(13): 3630–3635.
11. Hodi FS, Schadendorf D, Urba WJ et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723.
12. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(9): 809–819.

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 6. 2011 v Hradci Králové

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Fínek, Dušek, Abrahámová, Petruželka, Žaloudík, Ryška, Melichar, Tesařová, Prausová, Kolářová, Cwiertka, Petráková

Hosté: Aschermannová, Petera

1. Prof. Vorlíček a prof. Petera zahájili schůzi výboru ČOS
2. Prim. Aschermannová – za výbor 100% účast členů
3. Odevzdáno 11 volebních lístků
4. Výsledky 1. kola
 - a. Vorlíček, 7 hlasů – nový předseda společnosti
 - b. Vyzula, 4 hlasy
5. Volba místopředsedy, odevzdáno 11 hlasů
 - a. Fínek, 3
 - b. Prausová, 3
 - c. Abrahámová, 3
 - d. Vyzula, 1
 - e. Tesařová, 1
6. 2. kolo volby místopředsedy, 11 hlasů
 - a. Fínek, 4
 - b. Prausová, 4
 - c. Abrahámová, 3
7. 3. kolo volby místopředsedy, 11 hlasů
 - a. Fínek, 4
 - b. Prausová, 4
 - c. Abrahámová, 3
8. 4. kolo hlasování, členové aklamací schválili návrh, aby jednotliví kandidáti na místopředsedu formulovali své představy o případném působení ve funkci místopředsedy, pro je 7, hovoří prof. Vyzula – navrhuje prof. Abrahámovou: následně 4 kolo hlasování, odevzdáno 11 hlasů
 - a. Prausová, 4
 - b. Abrahámová, 4
 - c. Fínek, 3
9. 5. kolo hlasování, odevzdáno 11 hlasů
 - a. Abrahámová, 5
 - b. Fínek, 3
 - c. Prausová, 3
10. 6. kolo hlasování, odevzdáno 11 hlasů
 - a. Abrahámová, 5
 - b. Fínek, 3
 - c. Prausová, 3
11. 7. kolo – prim. Prausová oznámila, že se vzdává kandidatury: odevzdáno 10 hlasů, lístek prázdný
 - a. Abrahámová, 6 hlasů – místopředsedkyně
 - b. Fínek, 4 hlasy
12. Vědecký sekretář, 1. kolo, odevzdáno 11 hlasů
 - a. Petruželka, 4
 - b. Vyzula, 2
 - c. Melichar, 4
 - d. Fínek, 1
13. Vědecký sekretář, 2. kolo, odevzdáno 10 hlasů, lístek prázdný
 - a. Petruželka, 4
 - b. Melichar, 5
 - c. Žaloudík, 1

14. Vědecký sekretář, 3. kolo, odevzdáno 10 hlasů, 1 lístek prázdný
 - a. Petruželka, 4
 - b. Melichar, 6 – vědecký sekretář
 15. Pokladník – prim. Prausová, nechce být zvolena, odevzdáno 11 hlasů
 - a. Tesařová, 8 – pokladník
 - b. Prausová, 1
 - c. Fínek, 1
 - d. Dušek, 1
 16. Volba předsedy revizní komise
 - a. Cwierka, 3 hlasy – předseda
- Prim. Aschermannová předává (volební lístky) prof. Vorlíčkovi, volby byly ukončeny.

Pokračování v programu schůze:

1. Internistický kongres se koná v Praze 25.–28. 9. 2011, účast ČOS zajišťuje prof. Petruželka.
2. ČOS by ráda organizovala kongres ESMO. ESMO však požaduje 15 000 míst. Výbor ČOS doporučuje se o pořádání ucházet – vyřizuje prof. Petruželka.
3. Na tento výbor ČOS není žádná přihláška do ČOS.
4. O záštitu žádají pořadatelé konference Zhoubný nádor a trombóza, postgraduální seminář – výbor ČOS doporučuje.
5. Termíny schůzí výboru ČOS:
 - a. 20. 9. úterý v 10 hod. Olomouc
 - b. 18. 10. úterý v 10 hod. Krč FTN Praha
 - c. 11. 11. pátek Brno v 9 hodin + Fórum onkologů
 - d. 20. 12. úterý VFN Praha
6. Tesařová – možnost organizace inference MASCK v Praze – konference podpůrné péče, cca 3 000 účastníků. Výbor ČOS podporuje.
7. Různé: UICC kongres ČOS doporučuje se ucházet o organizaci – zajišťují prof. Petruželka, doc. Fínek
8. Prof. Žaloudík: popisuje vývoj na poli uroonkologie, onkogynologie, uvádí dopady mamografického skríninku, dále představuje mammologická chirurgická centra a informuje o vzniku Společnosti gastroenterologické onkologie. Onkochirurgie – je pro chirurgy obtížné získat onkologickou atestaci, navrhuje 8 modulů onkochirurgie. Byl testován systém hrazení chirurgické péče dle časové náročnosti chirurgické péče, byly nastaveny reálné ceny. Dle kalkulace se jedná o navýšení o 10–15 %. Zatím VZP o této úhradě nejedná. Prof. Žaloudík konstatoval, že onkochirurgická sekce ČOS dle jeho názoru splnila svůj účel, a proto bude navrhopvat ukončení její činnosti. Prof. Žaloudík se z osobních důvodů odmítá účastnit schůzí výboru ČOS, oznamuje, že se nevzdá svého mandátu s tím, že chce pracovat distančně.
9. Doc. Dušek – je připravována nová studie OECD, navazující na projekt Health at a Glance z roku 2009. Studie obsahuje pozitivní i negativní výstupy směrem k české onkologické péči. V této fázi je studie přepracovávána dle připomínek, vydána bude v r. 2011, možná již v létě. ČOS a český stát dostanou prostor k přípravě vlastní tiskové zprávy vysvětlující obsah studie, za výbor ČOS hlídá doc. Dušek, za ČR je v panelu nominován ředitel NRC, Ing. Kožený. Dosavadní komunikace je vstřícná a pozitivní. Z obsahu lze nyní jmenovat tři body, jeden pozitivní, dva kritické:
 - je patrný zásadní a pozitivní vývoj v přežití českých onkologických pacientů (OECD potvrdilo výpočty IBA MU nad Nor, kontrolu provedl též ÚZIS ČR)
 - studie bohužel nadále (byť jen částečně) pracuje s daty EuroCare-4, vyznění pro ČR negativní
 - studie provádí modelové srovnání států z hlediska deklarované organizace onkologické péče a dosahovaných výsledků – hodnocení ČR je podprůměrné.
10. Doc. Tesařová – navrhuje zajistit lepší kooperaci lékařů s centry. Výbor ČOS souhlasí.
11. Společnost gastrointestinální onkologie – společnost podporuje skrínink a následnou péči o diagnostikované nemocné – referuje doc. Dušek na žádost prof. Melichara.
12. Doc. Tesařová – problém nemocných vyžadujících second opinion, navrhuje výboru ČOS zabývat se organizací této služby. Výbor bude nadále jednat. Diskutuje prof. Abrahámová, prof. Ryška, prof. Vyzula, doc. Fínek. Výbor ČOS zatím nemá řešení.

Zapsal: doc. Fínek

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: EMEND 125 mg tvrdé tobolky, EMEND 80 mg tvrdé tobolky. **INN:** Aprepitant. **Terapeutické indikace:** Prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na bázi cisplatin. Prevence nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinací terapie. **Dávkování a způsob podání:** EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka přípravku EMEND je 125 mg perorálně (p.o.) jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg p.o. jednou denně 2. a 3. den. **Způsob podání:** Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku. Přípravek EMEND lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností. EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin. Inhibice CYP3A4 přípravkem EMEND může vést k zvýšení plazmatických koncentrací souběžně podávaných přípravků, které jsou primárně metabolizovány přes CYP3A4. A naopak, pokud bude EMEND použit spolu s jiným CYP3A4 inhibitorem, plazmatická koncentrace aprepitantu může být zvýšená. **Interakce:** Současné podávání přípravku EMEND s warfarinem vede ke zkrácení protrombinového času, uváděného jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR). U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND dle indikace. Účinnost hormonálních kontraceptiv se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat alternativních nebo pomocných metod antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky uváděnými ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytávka (4,6 %, oproti 2,9 %), asténie/únava (2,9 %, oproti 1,6 %), zvýšení ALT (2,9 %, oproti 1,5 %), zácpa (2,2 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,2 %, oproti 1,8 %) a anorexie (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (2,5 %, oproti 1,6 %). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly. Hliníkový blister obsahující jednu 125 mg tobolku a dvě 80 mg tobolky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/262/006. **Datum poslední revize textu:** 31/07/2009

Uspořádání A studie (Warr et al., 2005): Ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných studiích byl porovnáván léčebný režim zahrnující aprepitant proti antagonistům 5-HT₃ receptorů (aktivní kontrola), celkem u 1043 cisplatin-naivních pacientů, kteří byli léčení chemoterapií zahrnující cisplatinu v dávce ≥ 70 mg/m² (s průměrnou dávkou 80 mg/m²). Výsledky obou studií byly publikovány jako sdružené. **Protokolová léčba:** Režim zahrnující aprepitant sestával z aprepitantu v dávce 125 mg p.o., ondansetronu v dávce 32 mg i.v. a dexametazonu v dávce 12 mg p.o. v 1. dnu léčby, následně aprepitant 80 mg p.o., 2. a 3. den a dexametazon 8 mg p.o. denně, 2. - 4. den. Režim aktivní kontroly zahrnoval ondansetron 32 mg i.v. a dexametazon 20 mg p.o. v 1. dnu, dále dexametazon 8 mg p.o. 2x denně, 2. - 4. den. Primárním cílem hodnocení byla četnost kompletních odpovědí (žádné zvracení, žádná záchranná léčba), hodnocená v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie.



® Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2010.
Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.,
Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

EMEND
– Nyní s dalšími
emetogenní chemoterapie!

Prokázaná síla, mocná prevence

Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení (CINZ) může být pro pacienty podstupující vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii obzvláště zatěžující. Obtíže mohou často trvat až 5 dnů po aplikaci chemoterapie. EMEND prokázal svou mocnou účinnost v kombinaci s kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ receptorů, když zvýšil prevenci CINZ o dalších 20 % v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie zahrnující cisplatinu.

Bojujte s CINZ Zařad'te EMEND jako součást antiemetické léčby

EMEND pomáhá předcházet akutní i oddálené CINZ. Začněte s podáváním včas a již od počátku používejte EMEND jako součást kombinované léčby.



20%

Zlepšení prevence CINZ* ve srovnání s kontrolním léčebným režimem (1. - 5. den) při chemoterapii zahrnující cisplatinu²

Seznamte se s uspořádáním A studie

CINZ – Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení

* kompletní odpověď (žádné zvracení, žádná záchranná antiemetogenní léčba) 68% EMEND (n=520) vs. 48% v kontrolní skupině (n=523), p < 0,001

Reference:

1. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study [published online ahead of print July 1, 2009]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-009-0680-9. 2. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. Eur J Cancer. 2005;41:1278–1285.

DŘÍVE NEŽ PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU.

TENTO PŘÍPRAVEK JE VÁZÁN NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS A JE ČÁSTEČNĚ HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ.

10-11-EMD-2010-CZ-1832-J

EMEND®
(aprepitant, MSD)

Prokázaná síla. Mocná prevence. Konzistentní klinická zkušenost.

Cena Ligy proti rakovině Praha

Liga proti rakovině Praha je občanské sdružení, jehož náplní je již více než 20 let snaha o snížení úmrtnosti na zhoubné nádory v České republice. K dosažení tohoto cíle volí tři hlavní dlouhodobé programy:

1. soustavou informovanost veřejnosti o nádorové prevenci,
2. snahu o zlepšení kvality života nádorově nemocných,
3. podporu onkologického výzkumu, kvalitní výuky a investiční modernizaci či kompletizaci onkologických pracovišť.

Liga má více než 3 000 individuálních členů a 57 kolektivních členských organizací z celé ČR. Liga je členem mezinárodních společenství ECL a UICC.

V průběhu celého roku Liga organizuje preventivní a osvětové akce. Mezi největší patří únorové Sympozium pro laickou i odbornou veřejnost, které se koná u příležitosti Světového dne proti rakovině, v květnu pak sbírka Český den proti rakovině a od poloviny září do půli října putujeme po českých a moravských městech s výstavou o nádorové prevenci s názvem „Každý svého zdraví strůjcem“.

Liga provozuje Nádorovou telefonní linku, vydává více než 40 titulů informačních a poradenských publikací, organizuje a přispívá na rekondiční pobyty onkologicky nemocných, podporuje výukové a výchovné programy, přispívá na hospicovou péči, pořádá koncerty pro veřejnost apod.

Liga proti rakovině Praha vyhlašuje již od roku 2000 soutěž o **Cenu LPR Praha** pro nejhodnotnější publikaci z oblasti onkologie uveřejněnou v předešlém roce. Do soutěže jsou přijímány práce nebo soubory prací, uveřejněné v domácím nebo zahraničním odborném časopisu, které jsou věnovány prevenci nebo screeningu zhoubných nádorů nebo jsou věnovány některým aspektům jejich léčby. Vítány jsou práce, které mohou obohatit onkologickou klinickou praxi. Cena LPR je dotována částkou 50 000 Kč. Návrhy na udělení ceny se zasílají se dvěma příloženými separátními otisky, krátkým profesním životopisem a kontaktem (telefon, e-mail) na adresu Liga proti rakovině Praha, Fakultní nemocnice Bulovka, Ústav radiační onkologie, Na Truhlářce 100/60, 180 81, e-mail: lpr@lpr.cz do 31. srpna 2011. Práce bude posuzovat výbor Ligy proti rakovině Praha.

Celkový přehled udělených cen za nejlepší vědeckou publikaci z oblasti onkologie je k dispozici na webových stránkách www.lpr.cz.

MUDr. Michaela Fridrichová
předsedkyně
Liga proti rakovině Praha



EXKLUZIVNÍ PARTNER



VÍME, JAK ŘEŠIT RIZIKA VAŠÍ PRÁCE

 POJIŠTĚNÍ ODPOVĚDNOSTI
ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
RESPENSIO
 POJIŠTĚNÍ MAJETKU
ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
POSSESIO
 SOUBOR PRIVÁTNÍCH POJIŠTĚNÍ
ASSECURIO

PŘESEKNUTÍ VODOVODNÍHO POTRUBÍ NEMUSÍ MÍT

FATÁLNÍ NÁSLEDKY PŘEŘÍZNUTÍ ŽÍLY

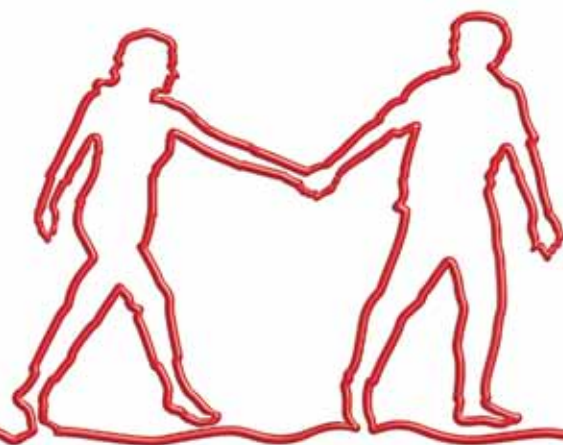
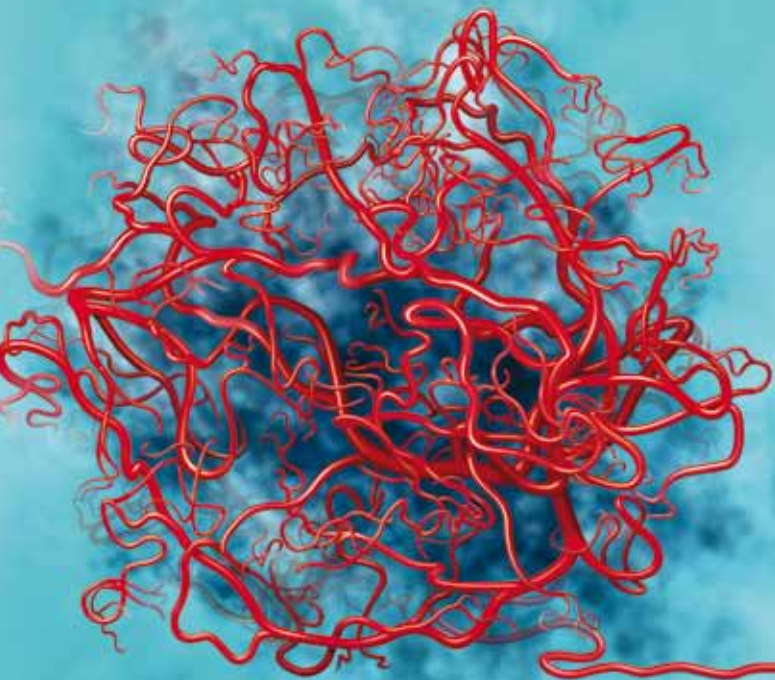
UŽ ALE ANO...



1. lékařská pojišťovna

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

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

AVASTIN JE INDIKOVÁN PRO LÉČBU METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU PRVNÍ I DRUHÉ LINIE.

AVASTIN JE OD 1. 3. 2010 HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ PRO INDIKACE KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM, KARCINOM PRSU, NSCLC A KARCINOM LEDVINY.

AVASTIN JE MOŽNÉ PODÁVAT V KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTRECH. JEJICH SÍŤ JE POPSÁNA NA WWW.ONCONET.CZ



AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního 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 v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Nemocní, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. 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 křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Tě-

hotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zá-
nětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci
(možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hyper-
tenzní 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 antikoagulancí
k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku
tracheoesofageální 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 infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí
účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistro-
vaném nitroočním podání. **Klinický významné interakce:** Bevacizumab neovliv-
ňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny,
paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevac-
izumabu a sunitinibu malá byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie
(MAHA). **Hlavní klinický 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 dpo-

ručení: 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 podávaná během
60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.
Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí
být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežá-
doucích 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:**
1x 100mg bevacizumabu ve 4ml; 1x 400mg bevacizumabu v 16ml koncen-
trátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** 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:** 29. 6.
2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek
je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolo-
rektální 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 webo-
vých stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Jurga Ľ. M. a kolektiv Klinická a radiačná onkológia

Martin: Osveta 2010. 1 568 stran. ISBN 978-80-8063-302-8.

Vydavatelství Osveta vydalo v Martině v roce 2010 úctyhodnou monografii *Klinická a radiačná onkológia*, kterou z valné části napsal a redakčně uspořádal prof. MUDr. Ľudovít M. Jurga, DrSc. Vzhledem k rozsahu a obsaženosti díla přizval dalších 163 spolupracovníků ze slovenských a českých pracovišť.

Dílo je dvousvazkové a má 1 568 stran.

Je rozděleno do 5 oddílů: I. Principy klinické a radiační onkologie. II. Hematologické zhoubné nádory. III. Solidní nádory. IV. Možnosti léčby metastatické choroby. V. Klinická praxe v onkologii.

Je nad síly recenzenta, aby mohl odborně posoudit všechny pasáže včetně úzce specializovaných současných výzkumných přínosů pro praktickou aplikaci.

Souhlasím s hlavním autorem a pořadatelem díla, že pro čtenáře „je podstatné držet krok s vědomostní bází, která v onkologii roste rychleji než v jiných lékařských disciplínách. Tato kniha je pokusem o encyklopedický souhrn lavinovitě se množících informací“. A to se skutečně podařilo. Monografie by měla být dostupná každému lékaři, fyzičce, biologovi nebo inženýrovi, který v klinické onkologii nebo participujících disciplínách pracuje. Najde v ní odpověď na otázky, které ho zajímají, a nejasnosti, které ho napadnou v průběhu pracovního procesu. O spolehlivosti údajů svědčí i to, že mnohé statě zpracoval vícečetný kolektiv autorů, což nesporně přispívá k jejich věrohodnosti.

Současná generace lékařů si neuvědomuje, jak těžce se v minulém století probíjela samostatnost nových oborů. Ještě mí učitelé velkých oborů (interny nebo chirurgie) hájili stanovisko, že disciplíny jako např. rentgenologie, ale i onkologie musí být výukovou součástí těchto oborů. Byli i proti organizačnímu osamostatňování nových lékařských disciplín. Teprve samostatná pracoviště umožnila růst nových kvalitních specialistů a s tím související prudký rozmach nových medicínských poznatků a no-

vých metodistických přístupů. Onkologie jako samostatný obor vznikl až v sedmdesátých letech minulého století.

Ministerstvo zdravotnictví rozhodlo o koncentraci výzkumných prostředků na společensky nejzávažnější zdravotní oblasti a byl založen VÚKEO (Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie), IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny), IHE (Institut hygieny a epidemiologie) a další instituce.

Ministr se opíral o síť hlavních odborníků a o vědeckou radu, kde za rozvoj a úroveň práce u vytížených oborů mu odpovídali jednotliví členové užšího předsednictva. Znamenalo to i finanční zvýhodnění těchto disciplín a vedoucích pracovišť.

Na fakultách vznikaly z iniciativy lokálních představitelů nové ústavy a katedry v souladu s těmito trendy.

Kromě výzkumných pracovišť přímo řízených MZD existovaly hlavní problémové komise, které podchycovaly všechny státem podporované výzkumné úkoly.

Omlouvám se čtenářům za toto odbočení v recenzním posudku, ale kapitola o historii české klasické experimentální a radiační onkologie je psaná chaoticky, s minimální znalostí historie minulého století, jejíž pamětníci ještě žijí. Navíc je neúplná, např. zcela opomenuti jsou čeští onkohematologové prof. MUDr. M. Netoušek, DrSc., prof. MUDr. F. Heřmanský, DrSc., prof. MUDr. L. Donner, DrSc., prof. MUDr. B. Wiedermann, DrSc., a jejich pracoviště, chybí zmínka o ÚHKT (Ústav hematologie a krevní transfuze). Čeští a slovenští radiobiologové byli 30 let organizováni v radiobiologické sekci Společnosti nukleární medicíny a radiační hygieny ČSJEP, která vznikla na bázi biofyzikální společnosti založené prof. Herčíkem. Československá radiobiologie měla mezinárodní jméno a organizovala v republice dva evropské kongresy, její prezident byl dva roky prezidentem Evropské společnosti radiační biologie atd.



O občanských iniciativách se sice autorka stati okrajově zmiňuje, ale skutečnost je naprosto jiná, než je její interpretace.

Musel jsem komentovat kapitolu doc. PhDr. Věry Linhartové, CSc., neboť na rozdíl od ní jsem byl od r. 1950 „přítom“ a je škoda, že kapitola nebyla svěřena nestorovi české onkologie doc. MUDr. V. Bekovi, DrSc., který má kompletní dobovou dokumentaci.

Historie ve Slovenské republice je psána přehledně a poskytuje i objektivní informaci o vývoji oboru na celém Slovensku. K prof. MUDr. Thurzovi bych doplnil, že byl československým představitelem v RVHP organizaci onkologického výzkumu. Představitelé členských zemí se každoročně setkávali k odborným diskuzím a iniciovali řadu společných výzkumných projektů.

Důležitější v této onkologické encyklopedii jsou odborné statě. Prof. Jurgovi je možné blahopřát k výběru autorů a hlavně k odvaze zařadit i nové často nepopulární, ale o to důležitější kapitoly.

Začíná sám věcnou kapitolou o současné onkologii jako součásti medicíny založené na důkazech.

Molekulárně biologické základy i kancerogenéza jsou důležitou informací pro kliniku, stejně jako epidemiologie nádorů a základy prevence.

Nezbytnou součástí týmové práce v onkologii je spolupráce s diagnostikem, s obrazovacími metodami a jejich příspěvek pro staging a stratifikaci. Onkolog musí znát možnosti, které mu toto vyšetření může poskytnout. Podobné informace musí mít o možnostech chirurgické léčby.

Znalost paraneoplastických syndromů pomáhá v klinickém myšlení onkologa.

Povědomí o principech radiační onkologie, protinádorová chemoterapie a hormonální léčba jsou pro práci s pacientem samozřejmostí.

Transplantace hematopoetických buněk nabývá stále více na významu.

Pozitivně hodnotím zařazení pasáží o etických aspektech klinických studií a o základech biostatistiky.

Důležité jsou kapitoly o farmakoterapii a rehabilitaci.

Je dobře, že prof. Jurga upozorňuje na potřebu a způsoby komunikace s pacientem a potřebu respektovat pacientovo rozhodnutí.

Vítám otevřenost kapitoly prof. Mornsteina o alternativní medicíně.

Nezbytnou je kapitola o paliativní péči.

Se zájmem jsem si přečetl pasáže o lékařské etice, která bohužel mnoha našim lékařům stále chybí.

Následujících 37 kapitol pojednává o jednotlivých systémových nebo orgánových malignitách.

Možnosti léčby metastáz jsou rozděleny podle jejich nejčastější lokalizace.

Kapitoly 72–97 jsou zobecněním nejčastějších klinických projevů v průběhu nebo po léčbě, o interakci léků, o léčbě v těhotenství, o nádorové multiplicitě, o kvalitě života po léčbě.

Samostatné kapitoly jsou věnovány chybám a omylům v onkologii a právním aspektům. Zcela závěrečnou stat prof. Jurga nadepsal Advokacie v onkologii a uvádí mottem „Kvalita onkologické

péče je víc než způsob léčby“. Pojem advokacie, který se v angličtině často užívá, představuje soubor poznatků ovlivňujících kvalitní onkologickou péči umožňující především přežívání nemocných. Postrádám však ve stati větší důraz na činnost patientských iniciativ, jakou je např. Liga proti rakovině nebo mamární kluby, kde by byla zapotřebí větší angažovanost lékařů a především onkologů.

Závěrem: Profesorovi MUDr. Jurgovi se úspěšně podařilo s širokým okruhem spolupracovníků napsat onkologickou encyklopedii, která bude roky sloužit při výchově mladých, zkvalitňování poznatků aktivních lékařů, a to nejen onkologů. Onkologie, jak je v monografii zdůrazněno, vyžaduje týmovou spolupráci více odborníků různých specializací.

Především hlavnímu autorovi upřímně blahopřeji a uvědomuji si, jak mnoho času dílu musel věnovat.

prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrSc.



Tyverb®
nyní i v první linii

Tyverb® (lapatinib) v kombinaci s letrozolem v 1. linii léčby HR+ / ErbB2+ metastatického karcinomu prsu¹

Tyverb®

lapatinib

**Inhibice receptorů uvnitř
buňky je nadějí pro život**

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb®, GlaxoSmithKline, 2011

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** K léčbě pacientů s karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (ErbB2): V kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musel zahrnovat antracykliny a taxany, a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. V kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibitory aromatázy. **DÁVKOVÁNÍ:** Kombinace Tyverb/kapecitabin: Přípravek Tyverb v dávce 1250 mg (tj. 5 tablet) 1x denně. Kapecitabin v dávce 2000 mg/m²/den, ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1–14 v průběhu 21denního cyklu. Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. Kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: Přípravek Tyverb v dávce 1500 mg denně (tj. 6 tablet) 1x denně. Dávkování letrozolu viz příslušné SPC. Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s příznaky snížené ejekční frakce levé srdeční komory st. 3, intersticiální plicní nemocí st. 3 a u jiné toxicity od st. 2 se má také zvážit přerušování či ukončení. Opětovné nasazení viz SPC. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje opatrnost, nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lék podáván se zvýšenou opatrností. Pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, má být léčba ukončena. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze

omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Hlášený případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vzrůdu respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenané i několik případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat břišní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Inhibitory protonové pumpy zvyšují expozici lapatinibu. Současné podání s irinotekanem (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40% nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průměrem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro

člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U kojících žen, které jsou léčeny přípravkem Tyverb, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající přípravek Tyverb s kapecitabinem podobná incidenci u skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. Časté: snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1 %), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, změny nehtů, paronychia, zácpa. Méně časté: Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. **Vzácné:** Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrozinkinázových receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** V blistru nebo lahvičce po 70, 84 nebo 140 tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-003. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 23. 5. 2011. **DOSTUPNOST:** Lék je vázán na lékařský předpis, v kombinaci s kapecitabinem je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V kombinaci s letrozolem není léčba z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud hrazena. 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. 6. 2011. **GlaxoSmithKline s.r.o.,** Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Tel: 222 001 111, fax 222 001 444, e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.GSKOncology.com

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 0862-495X. 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.

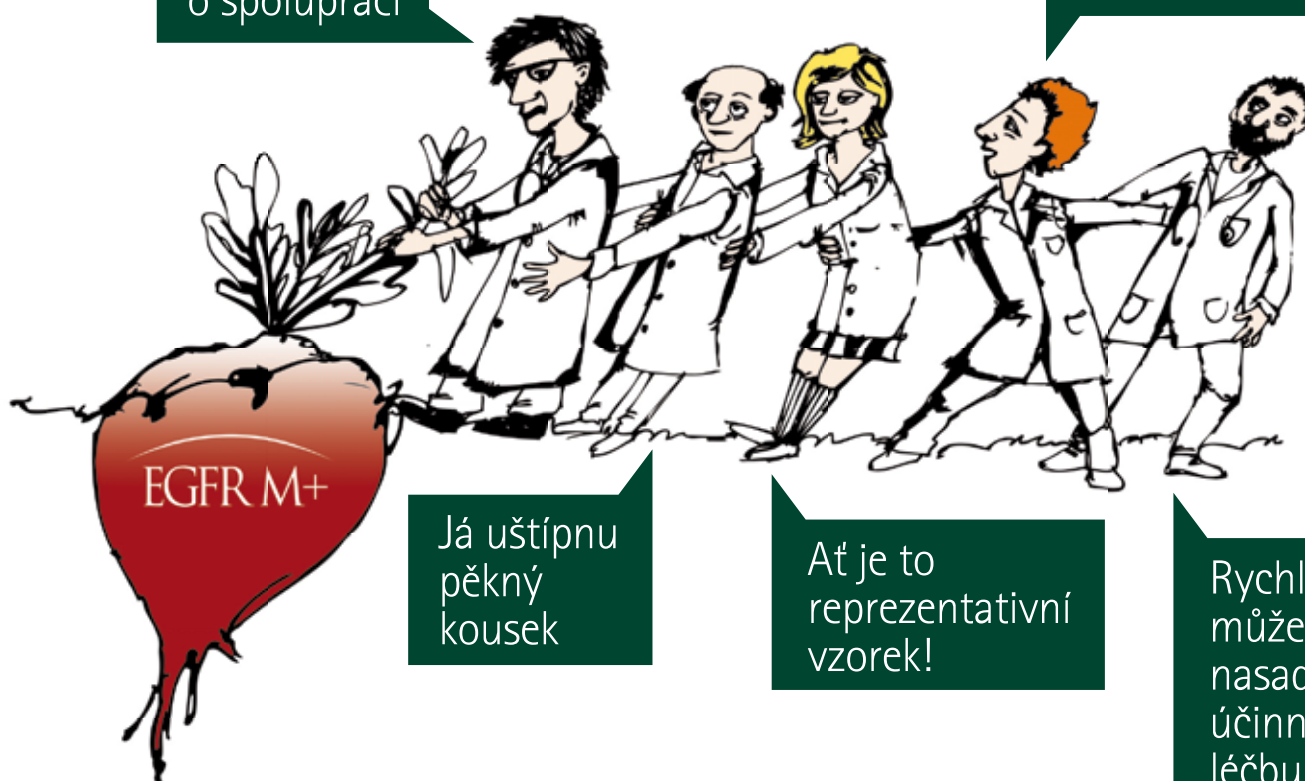
Rukopisy zasílejte na adresu:

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.

Prosím Vás
o spolupráci

Prosím o dostatek
kvalitní DNA!



Já uštípnu
pěkný
kousek

Ať je to
reprezentativní
vzorek!

Rychle, ať
můžeme
nasadit
účinnou
léčbu

Rychlost a kvalitní spolupráce dává šanci



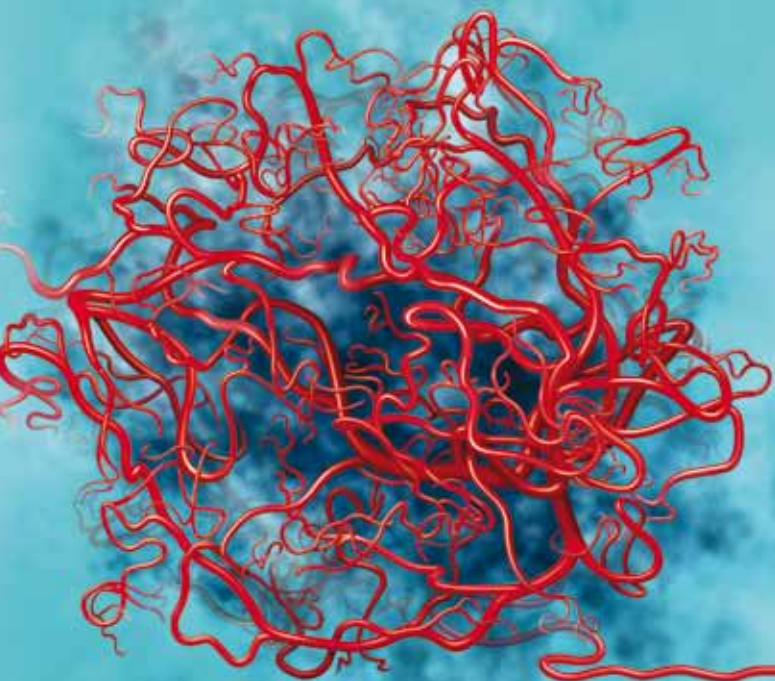
Zkrácená informace o přípravku IRESSA®. Léčivá látka: gefitinibum. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování*:** Jedna 250mg tableta jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. **Zvláštní upozornění*:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), intersticiální plicní nemoc, změny jaterních parametrů (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení*:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001-2. **Datum revize textu:** 30.11.2010. **Referenční číslo dokumentu:** 30112010API. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro preskripci naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Smíchov Gate – Prague, Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel. 222 807 111, www.astrazeneca.cz

* Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. Mok TS et al. New Engl J Med 2009; 361(10): 947–957. 2. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388. 3. Mitsudomi T et al. Lancet Oncol 2010; 11: 121–128.

EGFR M+ pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

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

AVASTIN JE OD 1. 3. 2010 HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ PRO INDIKACE KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM, KARCINOM PRSU, NSCLC A KARCINOM LEDVINY. ZE SEZNAMU KONTRAINDIKACÍ PODÁNÍ AVASTINU BYLY VYŇATY NELÉČENÉ CNS METASTÁZY.

AVASTIN JE MOŽNÉ PODÁVAT V KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTRECH. JEJICH SÍŤ JE POPSÁNA NA WWW.ONCONET.CZ

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

AVASTIN[®] 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního 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 rektu 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 v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Nemocní, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. 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 křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Tě-

hotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zá-
nětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci
(možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hyper-
tenzní 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
tracheoesofageální 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 infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí
účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistro-
vaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovliv-
ňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny,
paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevac-
izumabu 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, nauzea
a jinak nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** – Obecná dpo-

ručení: 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 podávaná během
60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.
Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí
být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežá-
doucích 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× 100 mg bevacizumabu ve 4ml; 1× 400 mg bevacizumabu v 16ml koncen-
trátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** 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:** 29. 6.
2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek
je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolo-
rektální 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 webo-
vých stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.