

ZPRÁVA ZE STUDIJNÍHO POBYTU V CROSS CANCER INSTITUTE V EDMONTONU

VŠIANSKÁ M.
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Ve dnech 1.5.00 až 30.6.00 jsem se zúčastnila dvouměsíčního studijního pobytu v Cross Cancer Institute (CCI) v Edmontonu v Kanadě, provincie Alberta.

Stáž, která byla zaměřena na problematiku nádorů prsu, se uskutečnila na pozvání **prof. Jeana-Marca Nabholz**, který je předsedou a zakladatelem Breast Cancer International Research Group. Patří k nejvýznamnějším osobnostem v oblasti mamární onkologie v celosvětovém měřítku. Je profesorem vnitřního lékařství a onkologie na University of Alberta, ředitelem jednotky pro transplantace kostní dřeně v CCI, předsedou Northern Alberta Breast Cancer Research Program. Je autorem více než 100 publikací a více než 230 prezentací. Po téměř desetiletém působení v CCI nyní odchází na UCLA do USA (Kalifornie), kde má v úmyslu věnovat se výzkumu nových terapeutických metod u nádorů prsu (imunoterapie, genové terapie) ve spolupráci s prof. Dennisem Slamonem.

Breast Cancer International Research Group (BCIRG) je první akademická virtuální skupina, celosvětově spolupracující na poli mamární onkologie. Její hlavní význam spočívá v hledání nových, účinnějších terapeutických postupů cestou testování efektivitu nových léků a jejich kombinací v klinických studiích (v poslední době se její pozornost soustřeďuje zejména na úlohu taxánů, herceptinu, vysokodávkované chemoterapie a nové antiestrogeny). Koncepce skupiny je založena na úzké spolupráci mezi farmakologickými firmami a kliniky.

Edmonton je páté největší kanadské město, ležící na obou březích North Saskatchewan River v provincii Alberta. V místě dnešního Edmontonu byl v roce 1795 společností Hudson's Bay Company vybudován Fort Edmonton, který byl roku 1892 oficiálně povýšen na město (tehdy s 8 000 obyvateli). V dnešním Edmontonu, který je hlavním městem provincie, žije přibližně 900 000 obyvatel. Město je sídlem University of Alberta, která byla založena roku 1908 a patří k nejlepším kanadským i světovým univerzitám. V současné době má přibližně 6 000 zaměstnanců a 40 000 studentů. Studium na lékařské fakultě je obvykle pětileté, následuje tříletá residentsura v oboru vnitřního lékařství a dvouletá v oboru klinická onkologie – ta už probíhá v onkologických centrech typu CCI.

Cross Cancer Institute je komplexním onkologickým centrem, poskytujícím služby pro oblast Severní Alaberty, současně je centrem výzkumným a vzdělávacím. Je jedním z největších onkologických center v Kanadě. Patří spolu s University Hospital ke školicím zařízením lékařské fakulty, probíhá zde výuka studentů i residentů v oboru klinické onkologie, lékaři ze zahraničí sem přijíždějí za účelem studijních pobytů. CCI zaměstnává odborníky v oborech klinické onkologie, radiační onkologie, patologie, pediatrické onkology, gynekologické onkology, chirurgie a další. Je zde poměrně kvalitní laboratorní zázemí, ošetrovatelský personál, specialisté v oborech výživy, psychologové, speciální tým pro podpůrnou péči a ústavní lékárna. Ústav disponuje 44 lůžky standardní péče a 10 lůžky na jednotce pro transplantace kostní dřeně. Byl dosud hlavním centrem BCIRG, z něhož byly řízeny mezinárodní klinické studie zaměřené na mamární problematiku (po odchodu prof. Nabholz je bude hlavním centrem UCLA, Edmonton však nadále zůstane významným centrem pro Kanadu).

Kliničtí onkologové v CCI pracují na jednom ze dvou oddělení: Dept. of Medicine nebo Dept. of Medical Oncology. Rozdělení je spíše formální, oddělení se nijak zvlášť neliší a velmi úzce spolupracují (a na obou odděleních jsou léčeny pacientky s nádory prsu). Moje stáž probíhala v **Dept. of Medicine**, který zaměstnává

13 klinických onkologů a 4 lékaře v residentském programu. Každý lékař se obvykle specializuje na 2 topiky: mamma-GIT, mamma-ORL oblast a podobně. Vzhledem k tomu, že jde o kliniku, téměř každý lékař je zároveň zaměstnancem university. Nutno dodat, že tato onkologická oddělení nemají vlastní lůžka. Práce klinických onkologů v CCI je totiž z velké části ambulantní: chemoterapie je většinou podávána ambulantně na stacionáři, pacienti dojíždějící ze vzdálenějších oblastí využívají možnost ubytování v hotelu, který je součástí univerzitní nemocnice. V ústavu jsou sice 2 lůžková oddělení, disponující celkem 44 lůžky, tato však poskytují zázemí všem oddělením ambulantním (tedy i radiační onkologii, paliativní péči apod.) a většinou jsou tam hospitalizováni pacienti se závažnými komplikacemi po léčbě, které nelze zvládnout ambulantně. O hospitalizované pacienty se starají lékaři z týmu podpůrné péče a rezidenti, kliničtí onkologové jsou voláni na lůžkové oddělení pouze jako konsilii.

Organizace **ambulantního provozu** v CCI mě velmi zaujala: V ústavu je celkem 6 ambulantních podjednotek (area A-F), každá s vlastní recepcí a vlastní administrativní pracovníci, zodpovědnou za organizaci provozu, objednávání pacientů apod. V rámci každé podjednotky pracují 1-2 lékaři a 1-2 sestry, kteří mají k dispozici 4 vyšetřovací boxy, kde probíhá vlastní kontakt s pacienty a jejich příbuznými. Velmi důležité je, že lékař má možnost hovořit s pacienty a jejich rodinami ve vyšetřovací místnosti o samotě, bez přítomnosti dalšího personálu, během tohoto rozhovoru nejsou nikým a ničím vyrušováni (v místnosti není telefon). V porovnání s českým onkologem může lékař jednotlivým pacientům věnovat mnohem více času (obvykle 30 minut i více, novým pacientům třeba i 60 minut). Na kontroly většina onkologických pacientů přichází v doprovodu rodinných příslušníků (což je velmi dobré z psychologického hlediska a navíc tento systém šetří čas lékařů, kteří nejsou nuceni opakovat informace zvlášť pacientovi a zvlášť dalším členům rodiny). Při vyšetření je maximálně respektována míra soukromí pacienta. Pacienti pro nás nevyjímka aktivně přistupují k rozhodování o terapii na základě informací poskytnutých lékařem (k dispozici mají také neuvěřitelné množství informačních letáků o všech typech vyšetření, o toxicitě různých chemoterapeutických režimů apod.), lékař zaujímá spíše pozici konzultanta při vlastním rozhodování pacienta. Hodně pacientů využívá k získání informací internet, spontánně projevují zájem o účast v klinických studiích, podobně jako pacienti u nás se často ptají také na alternativní terapii. Práce klinických onkologů je velmi usnadněna existencí specializovaných týmů, řešících např. úpravu analgetické medikace, antiemetickou terapii, výživu apod. (tedy problémy, které nemusí nutně řešit specialista klinický onkolog). Další usnadnění představuje minimální zátěž lékařů administrativou (díky možnosti využívat diktafony). Takto získávají onkologové větší prostor pro vlastní vzdělávání a výzkumnou práci.

Péče o pacientky s nádory prsu: Jak už jsem uvedla, probíhá také většinou ambulantně. Na rozdíl od praxe například v MOÚ, mamární ambulance v CCI jsou určeny výhradně pro onkologické pacientky, neprobíhá tam tedy ani screening ani observace benigních onemocnění prsu. Existují zde tři typy **ambulancí**: pro nové pacientky přicházející po chirurgickém výkonu ke zvážení dalšího postupu, pro pacientky v průběhu adjuvantní terapie a pro pacientky s pokročilým onemocněním. Všechny tyto ambulance pracují v souladu s rozhodnutími **odborných komisí** pro danou problematiku, které podobně jako u nás tvoří tým specialistů (onkologové, radioterapeuti, radiodiagnostik, patolog, externí konsilii z chirurgie). Komise zasedají bez přítomnosti pacientek pravidelně třikrát týdně – jednou indikační komise pro nové pacientky, řešící otázky adjuvantní terapie, a dvakrát komise pro pacientky s progresí onemocnění. Pacientky, probírané na schůzkách těchto komisí, jsou zvány bezprostředně po skončení jednání komise do ambulancí, kde jsou jim jejich ošetřujícím lékařem sděleny závěry a doporučení komise. Tento systém se mi velmi líbil, neboť přináší

benefit oběma stranám – lékařům i pacientům. Lékaři měli více prostoru k otevřeně diskusi před vlastním rozhodnutím o další léčbě, mladší kolegové byli často vyzýváni k vyjádření vlastního názoru. Pacienti nebyli traumatizováni kontaktem s mnoha neznámými lidmi a nedostatkem času na objasňování doporučení komise.

Během svého pobytu v Edmontonu jsem měla příležitost blíže se seznámit také s činností týmu **odborníků pro podpůrnou péči** pod vedením Dr. Sharon Watanabe. Uvědomila jsem si význam existence takového specializovaného týmu pro onkologický ústav. Náplň práce jeho členů je jednak komplexní péče o pacienty na lůžkových oddělení (kromě ordinace vlastní onkologické léčby, která byla samozřejmě v kompetenci klinických onkologů), zejména úprava medikace (hlavně analgetické, antiemetické apod.), ale také konsilia pro ambulantní pacienty klinických onkologů, u nichž se objeví zdravotní problémy, které nemusí nutně řešit onkolog. Zajímavé bylo účastnit se ambulantních konsilií pro pacienty z jiných ústavů (většinou se jedná o pacienty po vyčerpání možnosti onkologické terapie). Tito pacienti jsou přibližně na půl dne umístěni na jednolůžkový pokoj v CCI a během této doby je postupně navštěvují různí specialisté – dietní sestra, rehabilitační sestra, sociální pracovnice, pastorační asistentka, onkolog a lékař z týmu podpůrné péče. Hovoří s pacientem o jeho problémech a potřebách; ve společné diskusi s ostatními členy týmu posléze doporučí optimální postup další péče, jehož hlavním cílem je především zlepšení kvality života pacienta.

V rámci pracovní doby mají zaměstnanci CCI příležitost pravidelně se účastnit různých přednášek a **odborných seminářů**: medical oncology resident noon rounds – konaly se každé pondělí, přednášejícími byli rezidenti v klinické onkologii, zpravidla byla prezentována zajímavá kauzistika, následovala teoretická přednáška o dané problematice, grand oncology rounds – každé úterý, semináře byly více oficiální, řečníky byli často hosté z jiných ústavů, medical teaching sessions - konaly se pravidelně v pátek odpoledne, jednalo se o edukační přednášky pro lékaře připravující se na atestaci z klinické onkologie, vždy byl probírán nějaký větší celek (např. nádory štítné žlázy, vysoko dávkovaná chemoterapie apod.), následovala diskuse lékařů s přednášejícím, která byla velmi tvůrčí. Prvních dvou typů přednášek se účastnili lékaři i sestry. Obecně nutno říci, že onkologové v Kanadě mají v průběhu pracovní doby příležitost a čas pravidelně se účastnit nesrovnatelně většího počtu edukačních akcí, než onkologové u nás.

Během stáže jsem měla také jedinečnou příležitost seznámit se blíže s **organizací klinických studií** v CCI. Zjistila jsem, že zatímco standardní terapeutické postupy v Kanadě jsou velmi blízké našim, zásadní rozdíl je v tom, že přibližně 80-90 % pacientů je zařazeno do různých klinických studií. Pacientům je vždy nabízena současně standardní i studiová léčba, překvapivě vysoké procento pacientů se však nakonec rozhodne pro účast ve studii. Díky aktivitám prof. Nabholzta a BCIRG převažují klinické studie určené pro pacientky s nádory prsu, v ústavu je hlavní randomizační centrum pro BCIRG studie. Vlastní organizace klinických studií je velmi dobře vyřešena: CCI má k dispozici tým 17 výzkumných sester, z nichž každá je zodpovědná za přibližně 3-4 klinické studie, sestry mají dokonale přehled o studiových pacientech, aktivně přicházejí za pacienty při každé kontrole na ambulance a hovoří s nimi o toleranci studiové léčby, samostatně vyplňují studiové protokoly. Personální zajištění klinických studií je vskutku záviděníhodné.

Mým superviseorem během celého studijního pobytu byl dr. John Mackey, který je asistent-profesorem klinické a experimentální onkologie na University of Alberta, zastupujícím předsedou BCIRG a předsedou Northern Alberta Breast Cancer Research Program. Pracuje jako klinický onkolog v CCI od roku 1994, je specializován na terapii nádorů prsu a ORL oblasti. Publikuje v řadě prestižních onkologických časopisů, je členem několika profesních organizací včetně RCPSC, ASCO, CAMO, AACR. Jeho hlavním zájmem jsou klinické studie zaměřené na systémovou terapii nádorů prsu a dále laboratorní výzkum faktorů, ovlivňujících rezistenci nádorových buněk na onkologickou léčbu (chemoterapii i hormonoterapii). Má kromě klinického úvazku i další úvazek v laboratoři experimentální onkologie.

Měla jsem příležitost spolupracovat s ním na výzkumném projektu, studujícím **mechanismy rezistence nádorových buněk na terapii nukleosidovými analogy**. Jedná se o dlouhodobý výzkumný projekt (do něhož je zapojen od roku 1997), založený

na spolupráci s Membrane Transport Group, což je interdisciplinární výzkumná skupina, zaměřená na studium molekulárních a buněčných mechanismů transportu látek přes plazmatickou membránu buněk. V poslední době se věnuje především otázce rezistence nádorových buněk na gemcitabin a capecitabin. Protože biochemické cíle těchto nukleosidových analog jsou intracelulární, obvykle prvním krokem v mechanismu cytotoxicity je prostup přes plazmatickou membránu. Gemcitabin a ostatní nukleosidy jsou hydrofilní takže nejsou schopny pronikat přes plazmatickou membránu cestou pasivního transportu, tj. volnou difuzí. Efektivní vstup do buňky tedy vyžaduje přítomnost specializovaných proteinů pro transport nukleosidů (nucleoside transporter proteins, NT proteiny) v plazmatické membráně. Doposud byly identifikovány 2 strukturálně odlišné skupiny proteinů, značené ENT a CNT podle toho, zda zprostředkovávají ekvilibrativní (E), tj. rovnovážný či koncentrativní (C) NT proces. Klasifikace NT aktivit je založena na funkčních a farmakologických charakteristikách, včetně transportních

Human nucleoside transporter proteins (hNT's)		
	hCNT	hENT
základní charakteristika	koncentrativní, orientace dovnitř buňky	ekvilibrativní, rovnovážné, obousměrné
výskyt	omezené pro specializované typy buněk	prakticky ve všech typech buněk
permeans	relativně úzká selektivita pro nukleosidy jako permeans	akceptují jak puriny tak pyrimidiny jako permeans
princip transportu	Na ⁺ /nukleosid symport po směru koncentračního gradientu Na ⁺ a proti směru gradientu nukleosidu	transport nezávislý na Na ⁺
struktura	650 aminokyselin 14 transmembránových domén	450 aminokyselin 11 transmembránových domén
podskupiny	hCNT1 – preference pyrimidinových nukleosidů	hENT1 – ekvilibrativně senzitivní (es)
	hCNT2 – preference purinových nukleosidů	hENT2 – ekvilibrativně nesenzitivní (ei)
citlivost k NMBPR (nitrobenzylmerkapto- purin ribonukleosid, pevně vázaný inhibitor hENT1)	až na výjimky necitlivé k vysokým koncentracím NMBPR, tj. méně než 10 μM	hENT1 - inhibovány nanomolárními koncentracemi NMBPR, tj. méně než 5 nM hENT2 - necitlivé k nízkým koncentracím NMBPR, tj. méně než 1 μM

mechanismů, selektivitě propustnosti a senzitivitě k nanomolárním koncentracím nukleosidových a non-nukleosidových inhibitorů. Rozdíly mezi oběma skupinami přehledně přibližuje tabulka: Bylo prokázáno, že defekt hENT1 je spojen s vysokou rezistencí na toxicitu gemcitabinu in vitro, zatímco vztah mezi hENT1 aktivitou a toxicitou capecitabinu je neznámý. Dosud neexistovala žádná metoda umožňující kvantitativně hodnotit hENT1 u maligních buněk solidních nádorů. Výzkumnému týmu vedenému dr. Mackey se podařilo připravit speciální protilátku, díky které lze imunohistochemicky stanovovat kvantitativní zastoupení hENT1 proteinů v plazmatické membráně buněk karcinomu prsu i jiných nádorů. Byla vyšetřována také možná souvislost hENT1 intenzity s patologickými charakteristikami nádorové tkáně (histologickým grade, vaskulární invazí, velikostí tumoru, stavem hormonálních receptorů) či klinickými charakteristikami (stadiem tumoru, věkem pacientky, DFS, OS). Výsledky tohoto výzkumu budou publikovány na Breast Cancer Conference v San Antonio v prosinci 2000 formou posteru, na jehož přípravě jsem se podílela.

Kromě tohoto projektu se dr. Mackey zabývá i studiem metabolismu tamoxifenu a jeho možným vlivem na rezistenci k terapii antiestrogeny u pacientek s metastatickým karcinomem prsu a také srovnáváním účinnosti jednotlivých antiestrogenů. Dr. Mackey je příznivě nakloněn možné spolupráci s našim ústavem v budoucnu, zejména na společných projektech v oblasti prediktivní onkologie a lékové rezistence.

V závěru studijního pobytu jsem se zúčastnila **2nd International BCIRG Conference**, která se konala ve dnech 25.-28. června 2000 přímo v Edmontonu. Na konferenci byl prezentován ucelený přehled o novinkách na poli diagnostiky a terapie karcinomu prsu během posledních 2 let, informace o efektivitě nových léků a jejich

kombinací, o výsledcích klinických studií. Konference byla na velmi dobré úrovni a pro mě osobně byla vítaným shrnutím a rozšířením zkušeností získaných během stáže v CCI.

Literatura

1. Mackey, J.R., Yao, S.Y.M., Smith, K.M., Karpinski, E., Baldwin, S.A., Cass, C.E., and Young, J.D.: Gemcitabine transport in *Xenopus* oocytes expressing recombinant plasma membrane mammalian nucleoside transporters. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, Vol.91, s.1876-1881.
2. Mackey, J.R., Mani, R.S., Selner, M., Mowles, D., Young, J.D., Belt, J.A., Crawford C.R., and Cass, C.E.: Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Research*, 1998, Vol.58, s.4349-4357.
3. Mackey, J.R., Baldwin, S.A., Young J.D., and Cass, C.E.: Nucleoside transport and its significance for anticancer drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 1998, Vol.I, s.310-324.