

Léčba adenokarcinomu pankreatu intravenózním vitamínem C

Duktální adenokarcinom pankreatu představuje onkologické onemocnění s velmi špatnou prognózou. Pětileté přežití nemocných s tímto tumorem je nižší než 6 %.¹ Standardní terapie nere-sektabilního nebo metastatického adenokarcinomu pankreatu je založena na kombinovaných režimech s gemcitabinem, kombinací FOLFIRINOX (leucovorin, 5-fluorouracil, iritotekan, oxaliplatin) s radioterapií nebo bez ní nebo novějších léčiv, jako je paklitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin a erlotinib, přičemž tato léčba nemívá příliš velký efekt, je spojena s významnými nežádoucími účinky, sníženou kvalitou života a je finančně náročná. Proto se stále hledají další terapeutické možnosti.

Intravenózní vysokodávkovaný vitamin C v onkologii

Intravenózně podávaný vitamin C ve farmakologických dávkách (IVC) představuje jednu z variant komplementární terapie v onkologii. Potřebných vysokých plazmatických hladiny vitaminu C v řádu milimolů nelze vzhledem k omezenému vstřebávání ze střeva dosáhnout podáním běžných perorálních forem, optimální je intravenózní aplikace dávek v řádu gramů. V několika studiích byl IVC s úspěchem užit jako komplementární terapie zaměřená na zlepšení kvality života nemocných.^{2,3} Tento účinek je založen na antioxidačním, ochranném působení vitaminu C vůči zdravým buňkám. V laboratorních studiích bylo však dokumentováno i cytotoxické působení vysokých dávek vitaminu C na některé linie nádorových buněk. Jedním z dokladů tohoto duálního působení IVC je kazuistika pacienta s biopticky prokázaným PDA ve stadiu IV, který odmítl standardní léčbu a byl mu podáván výhradně IVC; tato kazuistika byla publikovaná v časopise *Anticancer Drugs* (2018;29:373-379).⁴

Kazuistika

Pacient byl 68letý muž, jehož potíže začaly silnými bolestmi v epigastriu a nauzeou. Ubýval výrazně na váze. Již při prvním vyšetření (2007) lékař měl podezření na karcinom pankreatu. K potvrzení diagnózy přispěly výsledky laboratorních vyšetření: nádorový marker CA 19-9 77U/ml (norma 0–37 U/ml), sérová hladina pankreatické lipázy 3658 U/l (norma 23–300 U/l), sérová hladina amylázy 906 U/l (norma 23–85 U/l). Pacient měl pozitivní rodinnou anamnézu, jeho matka zemřela na karcinom pankreatu. Na základě výsledků klinického a laboratorního vyšetření byla indikována computerová tomografie (CT/PET) břicha, která ukázala přítomnost nádorové hmoty v pankreatu a řadu metastatických lézí v játrech. Nádorová hmota byla metabolicky aktivní, jak potvrdil nález vysokých hodnot para-

metru SUV (standardised uptake value), tj. absorpce radiofarmaka. Bioptické vyšetření ukázalo, že jde o duktální adenokarcinom pankreatu s jaterními metastázami, stadium IV. Břišní diskomfort odpovídal hodnotě 8/10 na škále VAS, Hodnota ECOG (performance status) byla snížena¹.

Pacientovi byl podáván IVC v dávce 75 až 125 g 2-3krát týdně podle používaných protokolů.^{2,3} Před zahájením léčby byly u pacienta vyloučeny stavy, při nichž je podávání IVC kontraindikováno (deficit glukózo-6-difosfát dehydrogenázy a porucha ledvinných funkcí).

Po 8 měsících podávání IVC ukázalo kontrolní vyšetření CT/PET snížení hodnoty absorpce radiofarmaka - parametru SUV, a to jak v pankreatu i jaterních metastázách, což naznačovalo snížení metabolické aktivity nádorových hmot a regresi patologického procesu. Postupně se léze v játrech zmenšovaly. Během dalšího roku pokračoval pacient v léčbě v týchž dávkách a intervalech a kontrolní vyšetření CT/PET ukázalo další zlepšení stavu, zmenšení objemu hmoty v pankreatu, s centrální nekrotizací nádorové hmoty, což svědčilo o další regresi procesu. Přetrvávaly výrazně menší léze v játrech o nižší denzitě, bez zvýšené metabolické aktivity. Pacient byl bez bolestí, ECOG performance status byl v normě. V roce 2010, více než 3 roky po zahájení léčby, měl pacient za sebou 450 aplikací IVC, s normálními hladinami CA 19-9, pankreatických a jaterních enzymů i renálních funkcí, ECOG status byl stále v normě. Pacient si stěžoval pouze na artritické bolesti rukou. Další vyšetření CT/PET ukázalo stabilizovaný stav, obdobný nález jako při minulém vyšetření, bez nových lézí.

V lednu 2011 byl pacientovi aplikován biliární stent kvůli podezření na progresi onemocnění na základě nálezu vzestupu hladiny jaterních enzymů; známky zhoršení nádorového procesu na CT vyšetření ale nebyly přítomny. Dva týdny po aplikaci stentu byl pacient hospitalizován pro septický šok, na CT vyšetření bez známek zvětšení nádorových hmot v pankreatu, bez přítomnosti metastáz v játrech. Pacientovi byla provedena exploratorní laparotomie a diagnostikována perforace malého rozsahu ve střevním segmentu, který byl resekován, a zjištěno, že biliární stent migroval do céva (což mohlo souviset se vznikem perforace). Po operaci byl pacient umístěn na jednotku intenzivní péče pro septický šok a respirační a renální selhání. Během 2 dnů se jeho stav zhoršil natolik, že vyžadoval vazopresorickou a hemodynamickou podporu, která byla na žádost manželky přerušena, a pacient krátce poté exitoval.

Diskuse

Vysokodávkovaný infuzní vitamin představuje jednu z terapeutických možností v onkologii, především v pozici komplementární léčby, ale, jak ukázaly některé in vitro a animální studie, má potenciál u některých linií nádorových buněk i jako protinádorová léčba. Mechanismus protinádorového účinku je založen na úloze vitaminu C jako prekurzoru peroxidu vodíku vznikajícího v okolí nádorových buněk. IVC se ve studiích jeví jako bezpečná léčba.

Jak ukázaly laboratorní studie, u buněk adenokarcinomu pankreatu dochází k synergii účinků vitamínu C a gemcitabinu.² Tato zjištění ovšem vyžadují další potvrzení v klinických studiích. V uvedeném článku⁴ byla prezentována kazuistika 68letého pacienta s adenokarcinomem pankreatu, metastazujícím do jater, s prognózou přežití 4-6 měsíců. Přestože mu byla doporučena standardní onkologická léčba (chemoterapeutika), pacient ji vzhledem k očekávaným nežádoucím účinkům odmítl a zvolil pouze podávání IVC v dávkách 75–125 g, podávaných 2–3krát týdně. Během prvních 4 měsíců léčby se zastavil u pacienta hmotnostní úbytek, během dalších 3,5 roku se při pokračujících aplikacích IVC postupně výrazně zmenšily jaterní metastázy a také nádorová hmota v pankreatu. Pacient se cítil dobře a byl aktivní, zlepšila se kvalita jeho života.

Po téměř 4 letech od stanovení diagnózy bylo zjištěno zvýšení jaterních enzymů, které bylo dáno do souvislosti s progresí základního onemocnění (ačkoli nic dalšího tomu nenasvědčovalo), a byl mu aplikován biliární stent, což je postup u těchto stavů používaný. Po operaci se rozvinul u pacienta septický šok, při laparotomii byla zjištěna perforace střeva a migrace biliárního stentu do céka. Byla provedena resekce postižené části střeva, krátce poté v septickém šoku a po respiračním a renálním selhání pacient exitoval. Podle autorů kazuistiky šlo s nejvyšší pravděpodobností o komplikaci související s migrací biliárního stentu, který mohl způsobit perforaci střeva a zapříčinil vzniklé fatální komplikace (což je jev dokumentovaný v odborné literatuře).⁵

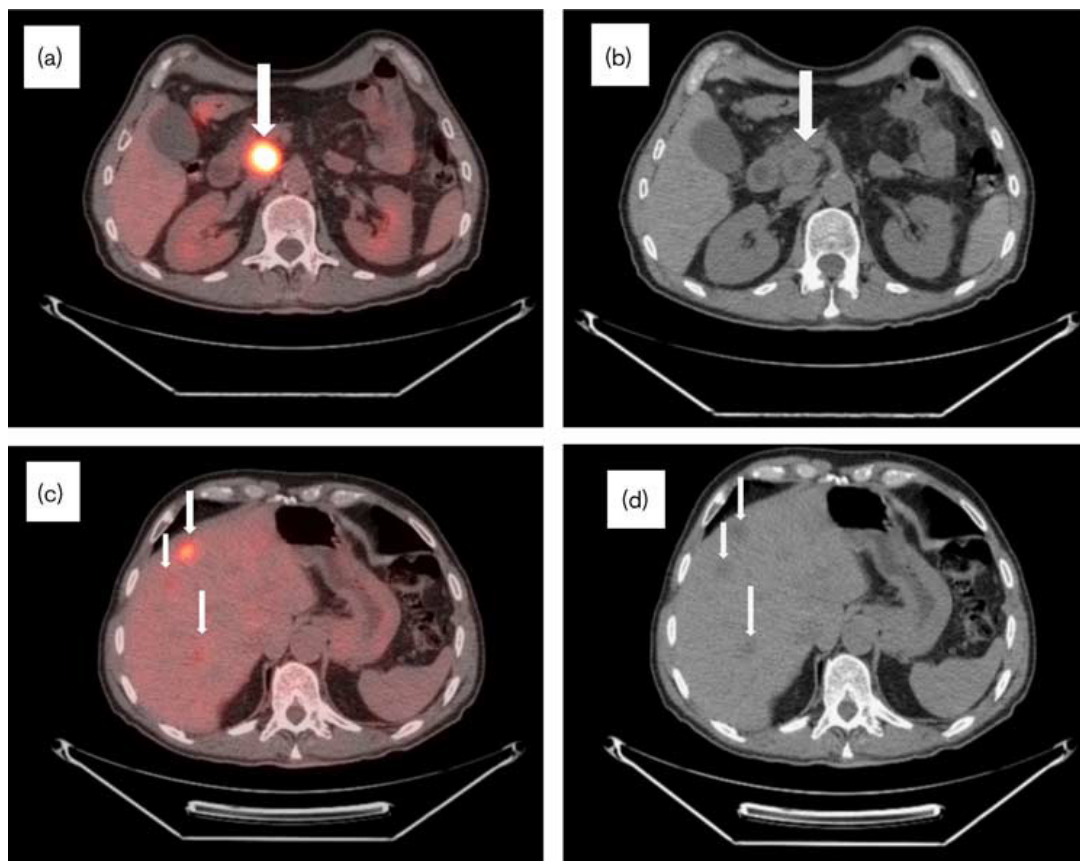
Autoři uzavírají článek konstatováním, že delší přežití (v řádu let) u pacientů s adenokarcinomem pankreatu a jaterními metastázami je vzácné. Tato publikovaná kazuistika ukázala, že dlouhodobé po-

dávání samotného IVC u pacienta s adenokarcinomem pankreatu a jaterními metastázami vedlo k určité regresi a stabilizaci základního onemocnění a zlepšilo kvalitu pacienta, který při této léčbě přežil 4 roky. Autoři nechtějí výsledky tohoto případu zevšeobecňovat, ale poukazují na fakt, že výsledky takovýchto kazuistik a dosavadního preklinického výzkumu by měly být základem pro cílené klinické studie použití IVC jako komplementární léčby pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu.

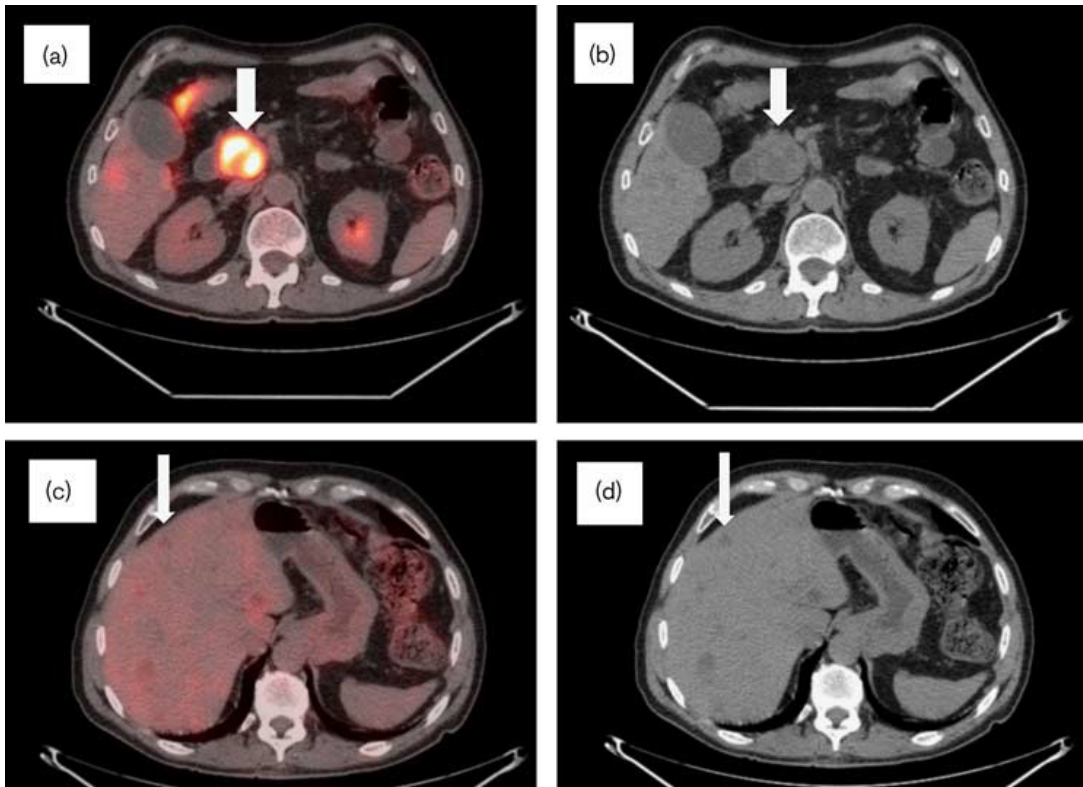
Literatura

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5–29.
2. Monti D, Mitchell E, Bazzan AJ, Littman S, Zabrecky G, Yeo CJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 2012; 7:e29794.
3. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014; 6:222ra18.
4. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, et al. Treatment of pancreatic cancer with intravenous vitamin C: a case report. *Anticancer Drugs* 2018;29:373-379.
5. Mady RF, Niaz OS, Assal MM. Migrated biliary stent causing perforation of sigmoid colon and pelvic abscess. *BMJ Case Rep* 2015; 13:2015.

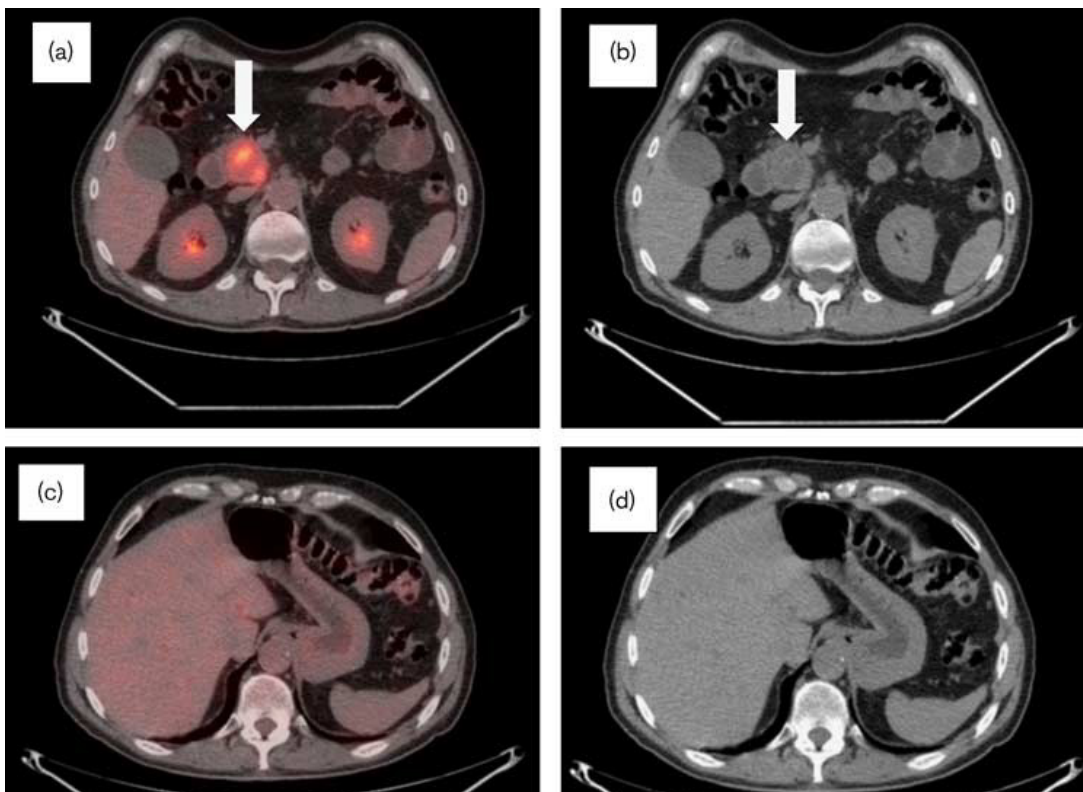
(Připravila odborná redakce Edukafarm)



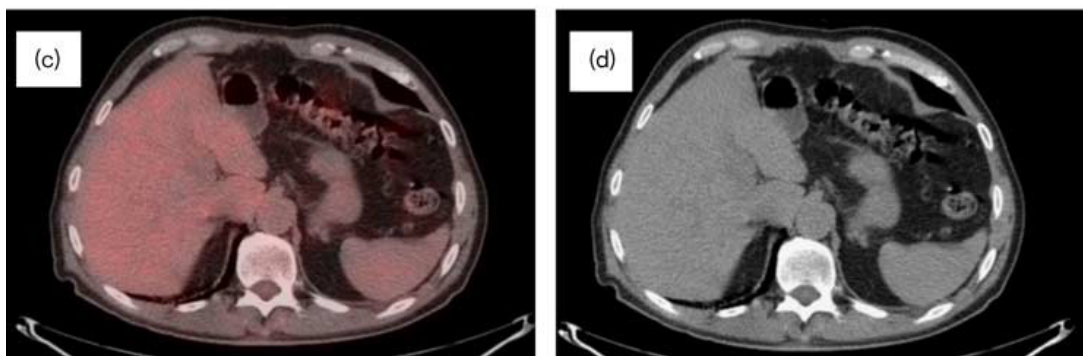
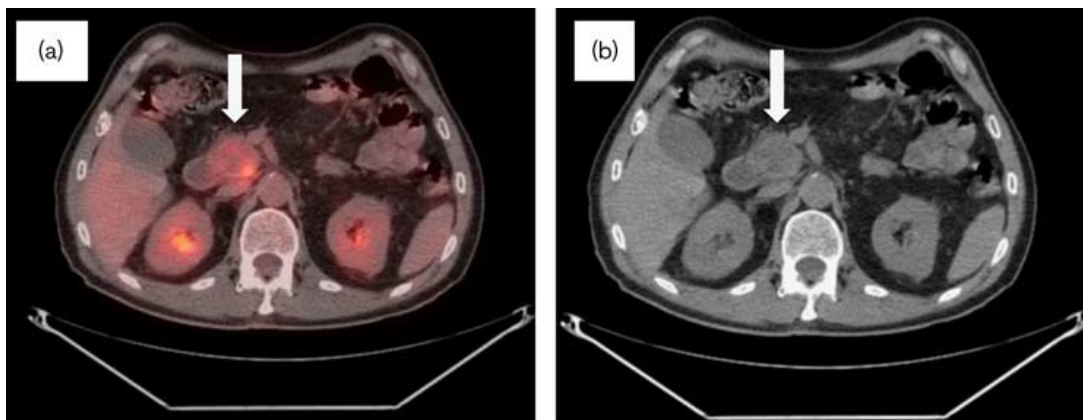
Iniciální CT/PET zobrazení pořízené při biopsii v dubnu 2007. (a) CT/PET a (b) CT zobrazení: metabolicky aktivní (SUV 16) hypodenzní léze (4,5 x 3,7 x 3,7 cm) v kaudě pankreatu (šipky). (c) CT/PET a (d) CT zobrazení: mnohočetné metabolicky aktivní léze v celém jaterním parenchymu, největší o velikosti 2,8 x 1,8 cm (SUV 7) (šipky). SUV – naměřená hodnota v cílové tkáni.



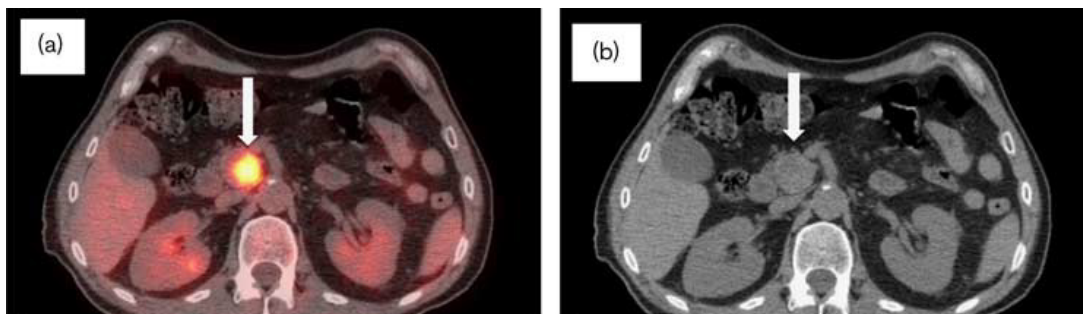
CT/PET vyšetření v listopadu 2007, 8 měsíců po iničiálním zobrazení. (a) CT/PET a (b) CT zobrazení: metabolicky aktivní léze v kaudě pankreatu s poklesem aktivity (SUV 13) a stabilní velikostí 5,3 x 3 x 3,3 cm (šipky). (c) CT/PET a (d) CT zobrazení: v lézích v jaterním parenchymu nastal pokles metabolické aktivity (SUV 3) a ústup metastáz v játrech (šipky). SUV – naměřená hodnota v cílové tkáni.



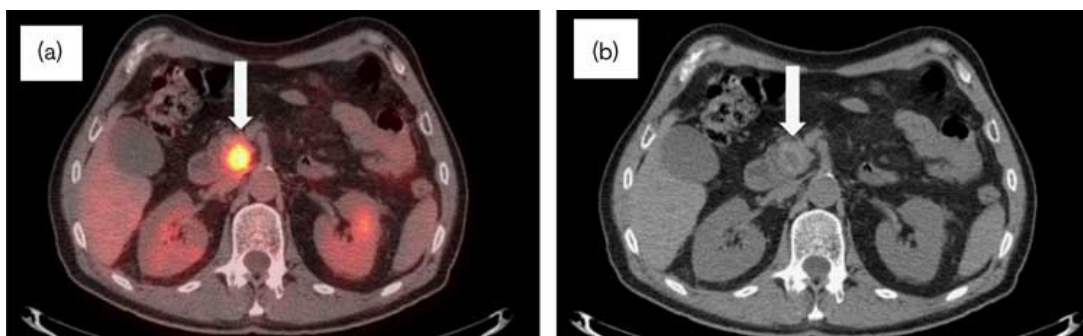
CT/PET vyšetření z června 2008, rok po diagnostikování choroby. (a) CT/PET a (b) CT zobrazení: metabolicky aktivní léze v kaudě pankreatu s dalším poklesem metabolické aktivity (SUV 9), téže velikosti jako při předchozím vyšetření, s nekrotickou centrální partií (šipky). (c) CT/PET a (d) CT zobrazení: snížení metabolické aktivity v jaterním parenchymu, pouze malá rezidua, odpovídající ústupu metastáz. SUV – naměřená hodnota v cílové tkáni.



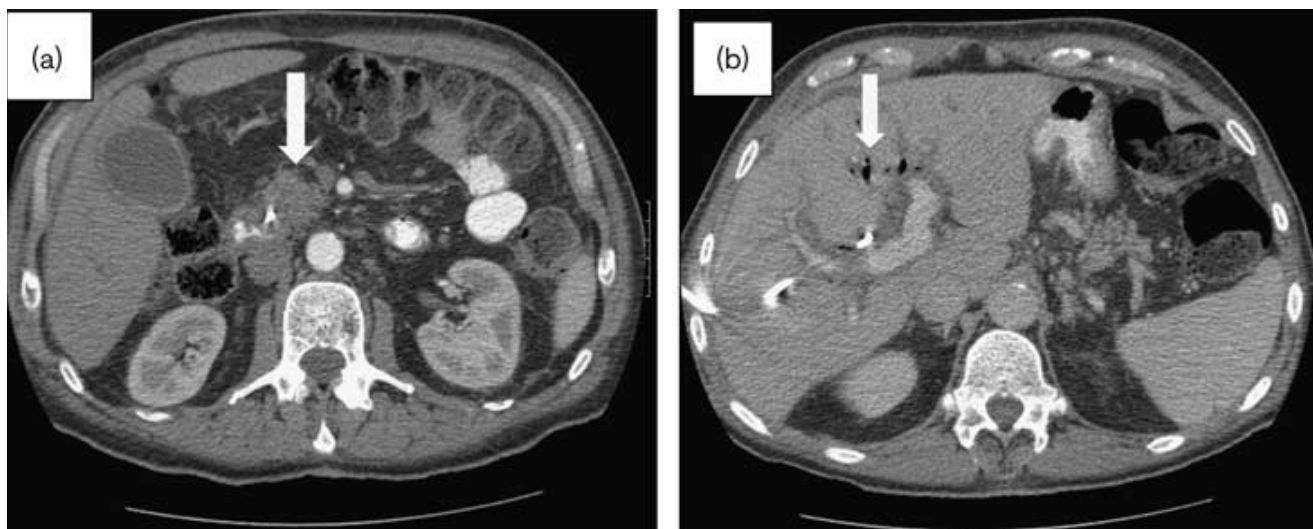
CT/PET vyšetření z listopadu 2008, 18 měsíců po diagnostikování choroby. (a) CT/PET a (b) CT zobrazení: v mezidobí nastalo zmenšení velikosti léze v kaudě pankreatu na rozměr 3,9 x 3,6 x 3,1 cm doprovázené zvýšením nekrotických komponent. Metabolická aktivita vykazovala snížené hodnoty (SUV 6,4). (c) CT/PET a (d) CT zobrazení: žádné reziduální metabolické aktivity ani samostatné léze v jaterním parenchymu. Žádná dilatace žlučových cest. SUV – naměřená hodnota v cílové tkáni.



CT/PET vyšetření z listopadu 2009, 2,5 roku po diagnostikování choroby. (a) CT/PET a (b) CT zobrazení: v mezidobí nastalo zmenšení velikosti léze v kaudě pankreatu na rozměr 2,6 x 2,2 x 2,3 cm. Hypermetabolická aktivita se od předchozího vyšetření zvýšila (SUV 10) (šipky). Jaterní parenchym zůstal bez hypermetabolické aktivity nebo ohniskových lézí (nezobrazeno). Žádná dilatace žlučových cest. SUV – naměřená hodnota v cílové tkáni.

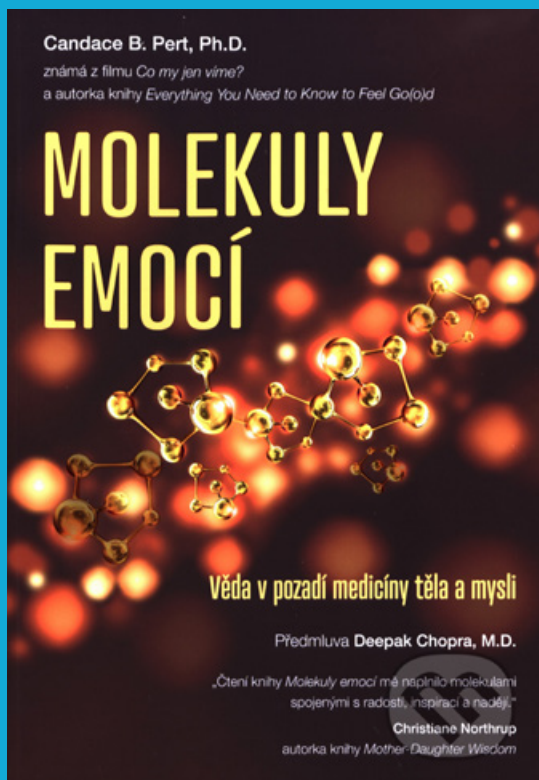


CT/PET vyšetření z listopadu 2010, 3,5 roku po diagnostikování choroby. (a) CT/PET a (b) CT zobrazení: žádné signifikantní změny velikosti pankreatické masy. Hypermetabolická aktivita byla stabilní (SUV 9,3) a interpretovaná jako stabilizovaný stav (šipky). Jaterní parenchym zůstal bez metastáz (nezobrazeno). Žádná dilatace žlučových cest. SUV – naměřená hodnota v cílové tkáni.



Tyto snímky byly pořízeny v lednu 2011 na pohotovosti, kde byl pacientovi diagnostikován septický šok 2 týdny po zavedení biliárního stentu. (a) CT zobrazení s využitím kontrastní látky: stabilní velikost masy v kaudě pankreatu (šipka) a žádná zjevná progresse tumoru. Nastala mírná difuzní indurace mezenteria, patrná z terciárního rozmístění fluidní tekutiny. (b) CT zobrazení s využitím kontrastní látky: jaterní parenchym se vzduchem ve žlučových cestách (šipka), parenchymální léze však nenalezena.

KNIŽNÍ TIP



Dr. Candace Pert Molekuly emoci ANAG, 2016

Proč se cítíme tak, jak se cítíme? Jak naše myšlenky a emoce ovlivňují naše zdraví? Jsou naše tělo a mysl od sebe navzájem odlišné, nebo fungují společně jako součást propojeného systému? Ve své průkopnické knize *Molekuly emoci* Candace Pert poskytuje překvapivé a přesvědčivé odpovědi na tyto a další náročné otázky, o kterých vědci a filozofové uvažují už po staletí. Její průkopnický výzkum o tom, jak chemikálie uvnitř našich těl tvoří dynamickou informační síť, propojující mysl a tělo, není pouze provokativní, nýbrž revoluční. Na základě stanovení biomolekulárního základu našich emocí a vysvětlení těchto nových vědeckých poznatků jasným a přístupným způsobem nám autorka umožňuje pochopit sebe samé, své pocity a spojení mezi naší myslí a naším tělem způsobem, jež jsme si možná nikdy předtím nedokázali představit. *Molekuly emoci* je průkopnické dílo, měnící způsob, jakým vidíme svět a sebe samé.